

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poudre et solvant pour solution injectable
Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable
Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable
(S.A.B. = Sine Alcohol Benzylicus)
Solu-Cortef 100 mg Poudre pour solution injectable
Solu-Cortef 500 mg Poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active de Solu-Cortef est l'hydrocortisone.
Elle est présente sous forme de succinate sodique d'hydrocortisone (133,67 mg, 334,18 mg ou 668,35 mg), ce qui équivaut respectivement à 100 mg, 250 mg ou 500 mg d'hydrocortisone.

Excipient à effet notoire:

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable contient 25,3 mg de sodium par Act-O-Vial.
Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable contient 50,8 mg de sodium par Act-O-Vial.
Solu-Cortef 500 mg Poudre pour solution injectable contient 50,8 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
Poudre pour solution injectable.

Solu-Cortef contient du succinate sodique d'hydrocortisone lyophilisé, pour administration intraveineuse et intra musculaire. Cette solution aqueuse fortement concentrée assure rapidement des taux sanguins élevés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont administrés comme traitement de substitution.

TROUBLES ENDOCRINIENS

- Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire
- Insuffisance corticosurrénalienne aiguë

(Dans ces indications, l'hydrocortisone ou la cortisone sont les produits de premier choix ; lorsque requis, il est possible d'associer des analogues synthétiques à des minéralocorticoïdes. Chez l'enfant, l'adjonction de minéralocorticoïdes est particulièrement importante).

- Avant des interventions chirurgicales et en cas de maladie ou de traumatisme graves, chez des patients atteints d'insuffisance corticosurrénalienne connue ou en cas de réserve corticosurrénalienne douteuse.
- Choc ne réagissant pas à un traitement conventionnel en cas d'insuffisance corticosurrénalienne effective ou présumée
- Hyperplasie surrénalienne congénitale
- Thyroïdite non purulente
- Hypercalcémie associée au cancer

TROUBLES NON ENDOCRINIENS

1. Affections allergiques

Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne réagissant pas à des traitements conventionnels adéquats, en cas de :

- Maladie sérique
- Asthme bronchique
- Allergie médicamenteuse
- Dermatite de contact
- Dermatite atopique
- Urticaire après transfusion
- Œdème de Quincke (l'épinéphrine est le médicament de premier choix)

2. Affections respiratoires

- Sarcoïdose pulmonaire symptomatique
- Syndrome de Loeffler, ne répondant pas au traitement classique
- Bérylliose
- Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec l'administration simultanée de médicaments antituberculeux adéquats
- Pneumonie d'aspiration

3. Affections hématologiques

- Purpura thrombocytopénique idiopathique de l'adulte (exclusivement administration intraveineuse; l'administration intramusculaire n'est pas indiquée)
- Thrombocytopénie secondaire de l'adulte
- Anémie hémolytique acquise (auto-immune)
- Erythroblastopénie (anémie aplasique)
- Anémie hypoplasique congénitale

4. Affections néoplasiques

Pour le traitement palliatif de :

- Leucémies et lymphomes chez les adultes
- Leucémies aiguës chez les enfants

5. Urgences médicales

Solu-Cortef est utile dans le traitement :

- du choc ne répondant pas au traitement standard
- des affections allergiques aiguës (état asthmatique, réactions anaphylactiques, piqûres d'insectes etc.)

Bien qu'aucune étude clinique suffisamment contrôlée (double aveugle avec placebo) n'ait été réalisée, les résultats d'expériences chez l'animal font apparaître que les corticoïdes peuvent être utiles dans les états de choc lorsque le traitement classique (apports hydriques, par exemple) a échoué. Voir également rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

6. Autres affections

- Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en association à une chimiothérapie antituberculeuse adéquate
- Trichinose avec implication myocardique ou neurologique

4.2 **Posologie et mode d'administration**

Posologie

Dans le traitement initial des urgences, l'injection intraveineuse est la méthode de choix. Après cette période initiale, l'administration d'une préparation à plus longue durée d'action, injectable ou orale doit être envisagée.

La durée de l'administration intraveineuse est fonction de la dose ; elle peut aller de 30 secondes (par exemple 100 mg) à 10 minutes (par exemple 500 mg ou plus).

Les exigences posologiques sont variables et doivent être individualisées en fonction de la maladie sous traitement, de sa gravité et de la réponse du patient sur toute la durée du traitement. Une décision risque/bénéfice doit être prise dans chaque cas individuel sur une base continue.

La dose la plus faible possible de corticostéroïde doit être utilisée pour contrôler l'affection sous traitement pendant la période minimale. La posologie d'entretien appropriée doit être déterminée en diminuant la posologie initiale du médicament par petits incréments à des intervalles de temps appropriés jusqu'à ce que la posologie la plus faible, qui maintiendra une réponse clinique adéquate, soit atteinte.

En général, un traitement au moyen de doses élevées de corticostéroïdes ne peut être seulement poursuivi que jusqu'à la stabilisation de l'état du patient (habituellement, pas plus de 48 à 72 heures).

Si un traitement au moyen de hautes doses d'hydrocortisone doit être poursuivi au-delà de 48 à 72 heures, il existe un risque d'hypernatrémie. Dans ce cas, il peut être souhaitable de remplacer Solu-Cortef par un produit corticoïde comme le succinate sodique de méthylprednisolone, qui ne provoque aucune ou peu de rétention sodée.

Si, après un traitement à long terme, le médicament doit être arrêté, il doit être arrêté progressivement plutôt que brutalement (voir rubrique 4.4).

La dose initiale de Solu-Cortef est de 100 à 500 mg ou plus, en fonction de la gravité de la situation. L'administration peut être répétée toutes les 2, 4 ou 6 heures, si l'état clinique du patient le demande.

Chez les patients présentant une maladie hépatique, l'effet peut être accru (voir rubrique 4.4) et une réduction de la dose peut être envisagée.

Le traitement par corticostéroïdes est un adjuvant ; il ne remplace pas le traitement classique.

Population pédiatrique

Les doses pédiatriques de Solu-Cortef seront plutôt fonction de la gravité de l'affection et de la réponse du patient plutôt que de son âge ou de son poids. Elles peuvent être réduites pour ces patients, sans cependant jamais être inférieures à 25 mg/jour.

Mode d'administration

Solu-Cortef peut être administré en injection intramusculaire ou intraveineuse ou en perfusion intraveineuse.

4.3 Contre-indications

Le succinate sodique d'hydrocortisone est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- chez les patients présentant des infections fongiques systémiques ;
- en cas d'administration par voie intrathécale, sauf en tant que composant de certains schémas chimiothérapeutiques (les diluants contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisés) ;
- en cas d'administration par voie épidurale.

L'administration de vaccins à base de virus vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent des doses immunodépressives de corticostéroïdes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Groupes à risque particuliers :

Les patients appartenant aux groupes à risque suivants doivent être traités sous surveillance médicale stricte et pendant la période la plus courte possible :

- Enfants et adolescents : il peut se produire un ralentissement de la croissance chez les enfants traités pendant une période prolongée par des glucocorticostéroïdes administrés en prises journalières espacées. Un tel schéma ne se justifie que dans des indications très graves. Il faut surveiller de près la croissance et le développement des nourrissons et des enfants sous corticothérapie prolongée.
- Diabétiques : signes de diabète sucré latent ou augmentation des besoins en insuline ou en médicaments hypoglycémifiants oraux.
- Patients hypertendus : aggravation de l'hypertension artérielle.
- Patients ostéoporotiques.
- Patients avec ulcère peptique actif ou latent, diverticulite, anastomoses intestinales récentes, colite ulcéreuse aspécifique lorsqu'il existe un risque de perforation et d'abcès ou d'autres infections pyogènes.
- Patients prédisposés à la thromboembolie. Des cas de thrombose, y compris de thromboembolie veineuse, ont été rapportés avec des corticostéroïdes. Par conséquent, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une affection thromboembolique ou qui pourraient y être prédisposés.
- Patients atteints de myasthénie grave.
- Patients atteints d'insuffisance rénale.
- Patients avec antécédents psychiatriques : les corticostéroïdes peuvent aggraver une instabilité émotionnelle et des tendances psychotiques existantes. Lors d'utilisation de corticostéroïdes, il peut se produire des troubles psychiques allant de l'euphorie à des manifestations psychotiques manifestes, en passant par des insomnies, une humeur maussade, des troubles de la personnalité et une dépression grave.
- Patients présentant certains états infectieux tels que la tuberculose : en cas de tuberculose active, Solu-Cortef ne peut être administré qu'en cas de tuberculose fulminante ou disséminée, lorsqu'une chimiothérapie antituberculeuse adéquate a été instaurée simultanément. Les patients avec tuberculose latente ou qui réagissent à la tuberculine doivent être suivis de près pendant une corticothérapie afin de détecter une éventuelle réactivation de la maladie. Pendant une corticothérapie prolongée, ces patients doivent recevoir un traitement chimioprophylactique.
- Patients présentant certaines affections virales telles qu'herpès et zona avec manifestations oculaires : compte tenu du risque de perforation de la cornée, les glucocorticostéroïdes doivent être administrés avec prudence en cas d'herpès simplex ophtalmique.

Effets des immunosuppresseurs/Sensibilité accrue aux infections

Les glucocorticoïdes peuvent augmenter la sensibilité aux infections, peuvent masquer certains signes d'infection, exacerber les infections existantes, augmenter le risque de réactivation ou d'exacerbation d'infections latentes et de nouvelles infections peuvent survenir durant leur utilisation. Une diminution de la résistance et une difficulté à localiser l'infection peuvent être observées lors de l'utilisation de glucocorticoïdes. Des infections systémiques impliquant des bactéries, des virus, des champignons, des protozoaires ou des vers peuvent être associées à l'administration de corticostéroïdes, seuls ou en association avec d'autres immunosuppresseurs agissant sur l'immunité cellulaire, l'immunité humorale ou l'activité des neutrophiles. Ces infections peuvent être modérées, graves ou même parfois fatales. Plus la dose de corticoïde augmente, plus les infections sont fréquentes.

Surveillez le développement de l'infection et envisagez l'arrêt des corticostéroïdes ou une réduction de la dose si nécessaire.

Les personnes recevant des médicaments qui suppriment le système immunitaire, sont plus susceptibles de présenter des infections que les individus en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent connaître une évolution plus grave, voire mortelle, chez les enfants ou les adultes non immunisés, traités par corticostéroïdes.

L'administration de vaccins à base de virus vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Les vaccins tués ou inactivés et les vaccins obtenus biogénétiquement peuvent par contre être administrés à ces patients. La réaction thérapeutique à ces vaccins peut cependant diminuer ou ils peuvent même s'avérer inefficaces. Chez les patients qui reçoivent des doses non immunosuppressives de corticostéroïdes, les procédures d'immunisation nécessaires peuvent cependant être entreprises.

Des cas de sarcome de Kaposi ont été décrits chez des patients traités par corticostéroïdes. L'arrêt du traitement par les corticostéroïdes peut conduire à la rémission clinique.

Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique a été controversé, des études préliminaires rapportant des effets à la fois bénéfiques et néfastes. Plus récemment, il a été suggéré qu'un traitement d'appoint par les corticostéroïdes serait bénéfique chez les patients avec choc septique établi présentant une insuffisance surrénalienne. Néanmoins, leur utilisation en routine dans le traitement du choc septique n'est pas recommandée. Une évaluation systématique portant sur l'administration de courte durée, de corticostéroïdes à doses élevées, n'a pas étayé leur utilisation. Toutefois, des méta-analyses, et un examen suggèrent que des durées de traitement prolongées (5-11 jours) par les corticostéroïdes à faibles doses peuvent permettre de réduire la mortalité, en particulier chez les patients avec choc septique dépendant des vasopresseurs.

Effets sur le système immunitaire

Des réactions allergiques peuvent survenir.

Etant donné que de rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (p. ex. bronchospasmes) se sont manifestés chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, toutes les précautions nécessaires devront être prises lors de l'administration de ce produit, surtout chez les patients, qui antérieurement avaient présenté des réactions allergiques à ce type de produit.

Effets endocriniens

Chez les patients qui, sous corticothérapie, sont sujets à un stress inhabituel, une augmentation de la posologie de corticostéroïdes à action rapide est indiquée avant, pendant et après la situation de stress.

Des doses pharmacologiques de corticostéroïdes administrés sur des périodes prolongées peuvent entraîner une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (insuffisance surrénalienne secondaire). Le degré et la durée de l'insuffisance surrénalienne induite est variable selon les patients et dépend de la dose, de la fréquence, du moment de l'administration et de la durée du traitement par les glucocorticoïdes.

En outre, une insuffisance surrénale aiguë d'issue fatale peut survenir si le traitement par les glucocorticoïdes est brutalement interrompu.

Les patients sujets à un stress important après une corticothérapie doivent être maintenus sous surveillance étroite pour détecter les symptômes d'insuffisance corticosurrénalienne.

L'insuffisance corticosurrénalienne secondaire induite par les médicaments peut être minimisée par une diminution progressive du dosage. Cette insuffisance relative peut persister quelques mois après l'interruption du traitement ; par conséquent, en cas d'état de stress pendant cette période, il faut alors instaurer à nouveau le traitement hormonal. Etant donné que la sécrétion de minéralocorticoïdes peut être altérée, il faut prévoir une administration simultanée d'un minéralocorticoïde et/ou de sel.

Un « syndrome de sevrage » des stéroïdes, apparemment non lié à une insuffisance corticosurrénalienne, peut également survenir suite à l'interruption brutale du traitement par les glucocorticoïdes. Ce syndrome inclut des symptômes tels que : anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleur articulaire, desquamation, myalgie, perte de poids et/ou hypotension. Ces effets sont probablement davantage liés au changement soudain de concentration des glucocorticoïdes qu'aux faibles taux de corticostéroïdes.

Les glucocorticoïdes pouvant induire ou aggraver un syndrome de Cushing, leur utilisation doit être évitée chez les patients présentant une maladie de Cushing.

L'effet des glucocorticoïdes est augmenté chez les patients présentant une hypothyroïdie et chez les patients cirrhotiques. Chez les patients présentant une hyper- ou hypothyroïdie, les paramètres de substitution des hormones thyroïdiennes doivent être surveillés pendant la corticothérapie.

La paralysie périodique thyrotoxique (PPT) peut survenir chez les patients présentant une hyperthyroïdie et une hypokaliémie induite par l'hydrocortisone. Une PPT doit être suspectée chez les patients traités par hydrocortisone qui présentent des signes ou symptômes de faiblesse musculaire, en particulier chez les patients présentant une hyperthyroïdie.

En cas de suspicion de PPT, le taux sanguin de potassium doit être immédiatement contrôlé et doit faire l'objet d'une prise en charge adéquate afin d'assurer un retour à la normale de la kaliémie.

Métabolisme et nutrition

Les corticostéroïdes, notamment l'hydrocortisone, sont susceptibles d'augmenter la glycémie, d'aggraver un diabète préexistant et de prédisposer les patients sous corticothérapie à long terme au diabète sucré.

Effets psychiatriques

Des effets indésirables psychiatriques potentiellement graves peuvent survenir avec les stéroïdes systémiques. Les symptômes surviennent habituellement au cours des quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. La plupart des effets indésirables disparaissent après une réduction de la posologie ou l'arrêt des corticostéroïdes, bien qu'un traitement spécifique puisse être nécessaire. Des effets psychologiques ont été rapportés lors de l'arrêt des corticostéroïdes ; la fréquence est indéterminée. Les patients/soignants doivent être encouragés à demander un avis médical si des symptômes psychologiques se développent chez le patient, en particulier si une humeur dépressive ou des idées suicidaires sont

suspectées. Les patients/soignants doivent être prévenus de l'apparition d'éventuels troubles psychiatriques pouvant survenir pendant ou immédiatement après la réduction posologique/arrêt du traitement par les stéroïdes systémiques.

Effets sur le système nerveux

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des troubles convulsifs.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une myasthénie grave (voir également le paragraphe relatif à la myopathie à la rubrique « Effets musculo-squelettiques »).

Des événements médicaux sévères ont été rapportés en lien avec les voies d'administration intrathécales/épidurales.

Des cas de lipomatose épidurale ont été rapportés chez des patients sous corticostéroïdes, généralement lors d'une utilisation à long terme à doses élevées.

Effets oculaires

Une utilisation prolongée de corticostéroïdes peut induire des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires (en particulier chez les enfants), une exophtalmie ou une augmentation de la pression intraoculaire, pouvant provoquer l'apparition d'un glaucome avec lésion possible des nerfs optiques. L'apparition d'infections fongiques ou virales secondaires au niveau oculaire peut également être augmentée chez les patients sous glucocorticoïdes.

La corticothérapie a été associée à une chorioretinopathie séreuse centrale susceptible d'entraîner un décollement de la rétine.

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Effets cardiaques

En cas d'utilisation de doses élevées et sur des périodes prolongées, des effets indésirables sur le système cardiovasculaire liés aux glucocorticoïdes, tels que la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent exposer les patients traités présentant des facteurs de risques cardiovasculaires existants à des effets cardiovasculaires supplémentaires. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés judicieusement chez ces patients et, le cas échéant, une modification du risque et une surveillance cardiaque supplémentaire doivent faire l'objet d'une attention particulière. Un traitement à faibles doses peut permettre de réduire l'incidence des complications survenant lors d'une corticothérapie. En cas d'insuffisance cardiaque congestive, les corticostéroïdes systémiques doivent être utilisés avec prudence, et uniquement en cas de nécessité absolue.

Effets vasculaires

Les stéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus.

Effets gastro-intestinaux

L'utilisation de corticostéroïdes à doses élevées est susceptible de provoquer une pancréatite aiguë.

Aucun accord universel n'a été trouvé quant à la responsabilité des corticostéroïdes dans la survenue d'ulcères peptiques au cours du traitement. Néanmoins, le traitement par les glucocorticoïdes peut masquer les symptômes d'un ulcère peptique, de sorte qu'une perforation ou une hémorragie peuvent survenir sans douleur significative. Un traitement par les glucocorticoïdes peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés à des troubles gastro-intestinaux tels que perforation, obstruction ou pancréatite. En association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le risque de survenue d'ulcères gastro-intestinaux est accru.

Effets hépatobiliaires

Des troubles hépatobiliaires ont été rapportés et peuvent être réversibles après arrêt du traitement. Par conséquent, un suivi approprié est indispensable.

L'hydrocortisone peut avoir un effet majoré chez les patients présentant une maladie hépatique car le métabolisme et l'élimination de l'hydrocortisone sont significativement diminués chez ces patients.

Effets musculo-squelettiques

Lors de l'administration de doses élevées de corticostéroïdes, des cas de myopathie aiguë ont été décrits. Ces cas survenaient la plupart du temps chez des patients présentant des troubles de la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, par exemple) ou chez des patients qui recevaient un traitement concomitant à base d'anticholinergiques, tels que des inhibiteurs neuromusculaires (pancuronium par exemple).

Cette myopathie aiguë est généralisée ; elle peut atteindre les muscles oculaires et respiratoires et peut déboucher sur une quadriparésie. Il peut même y avoir augmentation de la créatinine-kinase.

L'amélioration clinique ou la guérison peut parfois demander des semaines, voire des années, après l'arrêt de la corticothérapie.

L'ostéoporose est généralement associée à une utilisation à long terme et à de doses élevées de glucocorticoïdes. Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients ostéoporotiques.

L'injection dans le muscle deltoïde doit être évitée en raison du risque élevé d'atrophie sous-cutanée.

Affections du rein et des voies urinaires

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Investigations

L'hydrocortisone peut induire une augmentation de la pression artérielle, une rétention hydrosodée et une augmentation de l'élimination du potassium. Un régime désodé et des suppléments potassiques peuvent s'avérer nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'élimination du calcium.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Les corticostéroïdes systémiques ne sont pas indiqués et ne doivent donc pas être utilisés pour le traitement de lésions cérébrales traumatiques. Une étude multicentrique a révélé une augmentation de la mortalité à 2 semaines et à 6 mois après la lésion chez des patients ayant reçu du succinate sodique de méthylprednisolone, en comparaison avec ceux ayant reçu un placebo. Une relation de causalité avec le traitement par succinate sodique de méthylprednisolone n'a pas été établie.

Autres

Etant donné que les complications du traitement aux glucocorticoïdes dépendent de l'importance de la dose et de la durée du traitement, la posologie, la durée et la fréquence d'administration (administration journalière ou intermittente) doivent être déterminées indépendamment pour chaque cas individuel, en considérant les risques et les bénéfices attendus.

La dose de corticostéroïdes la plus faible possible doit être utilisée pour contrôler la pathologie en cours de traitement et lorsque la réduction posologique est envisagée, celle-ci doit se faire progressivement.

En règle générale, la durée du traitement doit être maintenue aussi courte que possible. En cas de traitement chronique, une surveillance médicale est recommandée (voir rubrique 4.2). L'arrêt d'un traitement chronique doit également être effectué sous surveillance médicale (arrêt progressif, évaluation de la fonction corticosurrénale). Les principaux symptômes d'insuffisance corticosurrénale sont l'asthénie, l'hypotension orthostatique et la dépression.

L'aspirine et les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec précaution lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec les corticostéroïdes (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux et de l'hydrocortisone peut augmenter le risque hémorragique. Des effets diminués des anticoagulants oraux ont également été rapportés. Chez les patients traités par des antagonistes de la vitamine K, une surveillance plus fréquente du temps de prothrombine (INR) est recommandée, notamment lors de l'instauration du traitement ou des ajustements posologiques de l'hydrocortisone (voir rubrique 4.5).

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes (voir rubrique 4.5).

Une crise de phéochromocytome, qui peut être fatale, a été rapportée après l'administration de corticostéroïdes systémiques. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients avec suspicion de phéochromocytome ou phéochromocytome identifié qu'après une évaluation bénéfice/risque appropriée.

Dans l'expérience post-commercialisation, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez des patients atteints de tumeurs malignes, y compris des hémopathies malignes et des tumeurs solides, suite à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques seuls ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Les patients à haut risque de SLT, tels que les patients avec des tumeurs qui ont un taux de prolifération élevé, une charge tumorale élevée et une sensibilité élevée aux agents cytotoxiques, doivent être étroitement surveillés et des précautions appropriées doivent être prises.

Les effets possibles des corticostéroïdes comprennent la suppression de l'activité surrénale, la réduction de la densité minérale osseuse, la cataracte et le glaucome.

Lors de l'interprétation d'un certain nombre de tests biologiques et de paramètres (notamment les tests cutanés et le dosage des hormones thyroïdiennes), il convient de tenir compte de la corticothérapie. Une suppression des réactions aux tests cutanés peut se produire.

Population pédiatrique

Il peut se produire un ralentissement de la croissance chez les enfants traités pendant une période prolongée par des glucocorticoïdes administrés en prises journalières espacées. Un tel schéma ne se

justifie que dans des indications très graves. Il faut surveiller de près la croissance et le développement des nourrissons et des enfants sous corticothérapie prolongée.

Les nourrissons et les enfants sous corticothérapie prolongée présentent un risque accru d'augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les enfants, des doses élevées de corticostéroïdes sont susceptibles d'induire une pancréatite.

Une cardiomyopathie hypertrophique a été rapportée après l'administration d'hydrocortisone chez des nourrissons nés prématurément. Il convient donc de procéder à une évaluation diagnostique et à une surveillance appropriées de la fonction et de la structure cardiaques.

Information sur les excipients

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poudre et solvant pour solution injectable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par Act-O-Vial, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Solu-Cortef 100 mg Poudre pour solution injectable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable contient 25,3 mg de sodium par Act-O-Vial, ce qui équivaut à 1,27% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable contient 50,8 mg de sodium par Act-O-Vial, ce qui équivaut à 2,54% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Solu-Cortef 500 mg Poudre pour solution injectable contient 50,8 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,54% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

L'hydrocortisone est métabolisée par la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD2) et l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). L'enzyme 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 également des substrats du CYP3A4 ; certaines d'entre elles agissent sur le métabolisme des glucocorticoïdes par induction (régulation positive) ou inhibition de l'enzyme CYP3A4.

INHIBITEURS DU CYP3A4 – Ils peuvent réduire la clairance hépatique et accroître les concentrations plasmatiques de l'hydrocortisone. En présence d'un inhibiteur du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine et le jus de pamplemousse), il convient de réduire la dose d'hydrocortisone pour éviter toute toxicité stéroïdienne.

INDUCTEURS DU CYP3A4 – Ils peuvent accroître la clairance hépatique et réduire les concentrations plasmatiques de l'hydrocortisone. En présence d'un inducteur du CYP3A4 (p. ex., la rifampine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne), il convient d'augmenter la dose d'hydrocortisone pour obtenir l'effet escompté.

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

EFFETS NON MÉDIÉS PAR LE CYP3A4 – D'autres effets et interactions observés durant le traitement par l'hydrocortisone sont décrits dans le Tableau 1 ci-dessous.

Le tableau 1 énumère et décrit les interactions médicamenteuses ou les effets les plus fréquents et/ou les plus importants sur le plan clinique associés à l'utilisation de l'hydrocortisone.

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/Effet
Antibactérien - ISONIAZIDE	INHIBITEUR du CYP3A4
Antibiotique, antituberculeux - RIFAMPINE	INDUCTEUR du CYP3A4
Anticoagulants oraux (Antagonistes de la vitamine K et non antagonistes de la vitamine K)	L'effet de l'utilisation concomitante des corticostéroïdes et les anticoagulants oraux peut varier. D'après certains rapports, l'effet de ces anticoagulants administrés en même temps que des corticostéroïdes peut être accentué ou réduit. Par conséquent, il faut surveiller régulièrement les indices de coagulation pour maintenir l'effet anticoagulant souhaité.
Anticonvulsivants - CARBAMAZÉPINE	INDUCTEUR (et SUBSTRAT) du CYP3A4
Anticonvulsivants - PHÉNOBARBITAL - PHÉNYTOÏNE	INDUCTEURS du CYP3A4
Anticholinergiques - PARALYSANT NEUROMUSCULAIRES	Les corticostéroïdes peuvent modifier l'effet des anticholinergiques. 1) Des cas de myopathie aiguë ont été signalés lors de l'utilisation concomitante de doses élevées de corticostéroïdes et d'anticholinergiques, tels que les inhibiteurs neuromusculaires (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Effets musculo-squelettiques » pour plus d'informations). 2) Un antagonisme des effets bloquants neuromusculaires du pancuronium et du vécuronium a été rapporté chez des patients qui prenaient des corticostéroïdes. On peut s'attendre à une telle interaction lors de l'utilisation de tout paralysant neuromusculaire agissant par antagonisme compétitif.
Anticholinestérasés	Les stéroïdes peuvent réduire les effets des anticholinestérasés en cas de myasthénie grave.
Antidiabétiques	Étant donné que les corticostéroïdes peuvent augmenter la glycémie, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des agents antidiabétiques.
Antiémétiques - APRÉPITANT - FOSAPRÉPITANT	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) du CYP3A4
Antifongiques - ITRACONAZOLE - KÉTOCONAZOLE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) du CYP3A4
Antiviraux	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) du CYP3A4

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/Effet
- INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH	1) Les inhibiteurs de la protéase, comme l'indinavir et le ritonavir, peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes. 2) Les corticostéroïdes peuvent induire le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et, par conséquent, réduire la concentration plasmatique de ces derniers.
Inhibiteurs de l'aromatase - AMINOGLUTÉTHIMIDE	La suppression surrénalienne induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements hormonaux causés par une corticothérapie prolongée.
Bloqueur des canaux calciques - DILTIAZEM	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) du CYP3A4
Glycosides digitaliques - DIGOXINE	L'utilisation concomitante de corticostéroïdes avec des glycosides digitaliques peut augmenter la possibilité de survenue d'une arythmie ou d'une toxicité digitalique associée à l'hypokaliémie. Chez tous les patients recevant ces associations médicamenteuses, les taux des électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, doivent être étroitement surveillés.
Estrogènes (y compris les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes)	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) du CYP3A4 Les œstrogènes peuvent potentialiser les effets de l'hydrocortisone en augmentant la concentration de transcortine et en diminuant ainsi la quantité d'hydrocortisone disponible pour être métabolisée. Des ajustements posologiques de l'hydrocortisone peuvent être nécessaires si des œstrogènes sont ajoutés ou retirés d'un schéma posologique stable.
- JUS DE PAMPLEMOUSSE	INHIBITEUR du CYP3A4
Immunosuppresseur - CICLOSPORINE	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) du CYP3A4 L'emploi concomitant de la ciclosporine et d'un corticostéroïde peut entraîner une intensification de l'activité des deux agents. On a signalé des cas de convulsions à la suite de cette administration concomitante.
Immunosuppresseur - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRATS du CYP3A4
Macrolides antibactériens - CLARITHROMYCINE - ÉRYTHROMYCINE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) du CYP3A4
Macrolide antibactérien - TROLÉANDOMYCINE	INHIBITEUR du CYP3A4
AINS - ASPIRINE (acide acétylsalicylique) à dose élevée	1) Les hémorragies et les ulcères gastro-intestinaux pourraient être plus fréquents lors d'une administration concomitante de corticostéroïdes et d'AINS. 2) Les corticostéroïdes peuvent augmenter la clairance de l'aspirine utilisée à dose élevée, pouvant entraîner une diminution des concentrations sériques des salicylates. L'arrêt de la corticothérapie peut entraîner une augmentation des concentrations sériques des salicylates, pouvant provoquer un accroissement du risque de toxicité des salicylates.

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/Effet
Potentialisateur pharmacocinétique - COBICISTAT	INHIBITEURS du CYP3A4
Agents provoquant une déplétion potassique	Il faut surveiller de près les patients sous corticostéroïdes qui prennent également des agents provoquant une déplétion potassique (p. ex., diurétiques) afin de déceler l'apparition éventuelle d'une hypokaliémie. Il existe également un risque accru d'hypokaliémie lors de l'administration concomitante de corticostéroïdes avec de l'amphotéricine B, de la xanthine ou des agonistes des récepteurs β_2 . Des cas d'hypertrophie cardiaque et d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'amphotéricine B et d'hydrocortisone.
Vaccins	L'administration de vaccins à base de virus vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés à ces patients. La réaction thérapeutique à ces vaccins peut diminuer. Chez les patients qui reçoivent des doses non immunosuppressives de corticostéroïdes, les procédures d'immunisation nécessaires peuvent cependant être entreprises.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Certains corticoïdes traversent facilement le placenta. Certaines études rétrospectives ont indiqué une incidence accrue de faibles poids à la naissance chez des nourrissons nés de mères recevant des corticostéroïdes. Chez l'homme, le risque de faibles poids à la naissance semble être dose-dépendant et peut être amoindri grâce à l'administration de plus faibles doses de corticostéroïdes.

L'utilisation chronique de doses plus élevées doit être évitée autant que possible en raison du risque d'insuffisance surrénale chez le nouveau-né. Les nourrissons nés de mères ayant reçu pendant la grossesse des doses substantielles de corticostéroïdes, doivent être attentivement surveillés et contrôlés pour des signes d'insuffisance surrénale, bien que l'insuffisance surrénale néonatale semble être rare chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* aux corticostéroïdes.

Des cas de cataractes ont été observés chez des nourrissons nés de mères sous corticothérapie prolongée pendant la grossesse.

Aucune influence n'est connue sur le travail et l'accouchement.

Certaines études effectuées chez l'animal ont montré que les corticostéroïdes, y compris l'hydrocortisone, lorsqu'ils sont administrés à la mère à doses élevées, peuvent provoquer des malformations fœtales (voir rubrique 5.3). Néanmoins, les corticostéroïdes ne semblent pas provoquer d'anomalies congénitales lorsqu'ils sont administrés à des femmes enceintes.

Puisque la sécurité pendant la grossesse chez l'homme n'a pas été démontrée adéquatement avec le succinate sodique d'hydrocortisone, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfices/risques pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Les corticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Ce médicament ne doit être utilisé au cours de l'allaitement qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfices/risques pour la mère et le nourrisson.

Il n'y a aucune preuve de ce que les corticostéroïdes soient carcinogènes ou mutagènes.

Fertilité

Les études chez l'animal ont indiqué que les corticostéroïdes altèrent la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Bien que les troubles de la vue fassent partie des effets indésirables rares, les patients qui conduisent des véhicules et/ ou utilisent des machines, doivent en être informés.

4.8 Effets indésirablesRésumé du profil de sécurité

Les effets indésirables suivants sont typiques des corticostéroïdes systémiques.

Des réactions d'hypersensibilité aux médicaments peuvent se produire au début du traitement. Des infections graves, parmi lesquelles des infections opportunistes, peuvent également se produire en cas de traitement par corticostéroïdes (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables médicamenteux comprennent : crises convulsives, fractures pathologiques et fractures vertébrales par tassement, ulcères peptiques avec perforation ou hémorragie, déchirure de tendon, troubles psychiques ou psychotiques (voir rubrique 4.4), troubles cushingoïdes, tolérance au glucose altérée, augmentation de la tension intraoculaire, cataracte, atrophie cutanée et rétention liquidienne.

Tableau des effets indésirables

Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée, mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'ailleurs inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants :

Effets indésirables	
Classes de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Infections et infestations</i>	Infections opportunistes ; Infection.
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</i>	La survenue du sarcome de Kaposi a été rapportée chez des patients traités par corticostéroïdes.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Hyperleucocytose.
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité médicamenteuse ; Réaction anaphylactique; Réaction anaphylactoïde.
<i>Affections endocriniennes</i>	Syndrome de Cushing ; Suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ; Syndrome de sevrage de stéroïdes.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Acide métabolique ; Rétention sodée ; Rétention liquidienne ; Alcalose hypokaliémique ; Dyslipidémie ; Tolérance au glucose altérée; Besoin en insuline augmenté (ou en hypoglycémiant oraux chez les diabétiques) ; Réactivation du

Effets indésirables	
Classes de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	diabète sucré latent; Lipomatose ; Appétit augmenté (pouvant entraîner une prise de poids).
<i>Affections psychiatriques</i>	Troubles affectifs (incluant dépression, humeur euphorique, labilité affective, pharmacodépendance, idées suicidaires) ; Troubles psychotiques (incluant manie, délire, hallucination et schizophrénie) ; Troubles mentaux ; Modification de la personnalité ; État confusionnel ; Anxiété ; Sautes d'humeur ; Anomalie du comportement ; Insomnie ; Irritabilité.
<i>Affections du système nerveux</i>	Lipomatose épидurale ; Augmentation de la tension intracrânienne ; Hypertension intracrânienne bénigne; Convulsions ; Amnésie ; Trouble cognitif ; Sensations vertigineuses ; Céphalées.
<i>Affections oculaires</i>	Choriorétinopathie séreuse centrale ; Cataracte ; Glaucome ; Exophtalmie ; Vision floue (voir rubrique 4.4).
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Vertige.
<i>Affections cardiaques</i>	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients sensibles) ; Cardiomyopathie hypertrophique chez les nourrissons nés prématurément.
<i>Affections vasculaires</i>	Thrombose ; Hypertension ; Hypotension.
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Embolie pulmonaire ; "Gasping syndrome " (affection respiratoire caractérisée par une respiration haletante continue) ; Hoquet.
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Ulcère peptique (avec risque de perforation d'ulcère peptique et d'hémorragie d'ulcère peptique) ; Perforation intestinale; Hémorragie gastrique ; Pancréatite ; Œsophagite ; Distension abdominale ; Douleur abdominale ; Diarrhée ; Dyspepsie ; Nausées.
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Angioœdème ; Hirsutisme ; Pétéchies; Ecchymoses ; Atrophie cutanée; Érythème ; Hyperhidrose ; Stries cutanées ; Rash ; Prurit ; Urticaire ; Peau fine et fragile ; Erythème facial ;Acné ; Hypopigmentation cutanée ; Panniculite* .
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Myalgie ; Myopathie stéroïdienne ; Atrophie musculaire ; Faiblesse musculaire ; Ostéonécrose ; Nécrose aseptique ; Ostéoporose ; Fracture pathologique ; Arthropathie neuropathique ; Arthralgie ; Inhibition de la croissance chez l'enfant.
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Menstruation irrégulière.
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Cicatrisation retardée ; Œdèmes périphériques ; Fatigue ; Malaise ; Réaction au site d'injection.
<i>Investigations</i>	Augmentation de la tension intraoculaire ; Diminution de la tolérance glucidique ; Kaliémie diminuée ; Augmentation de l'excrétion de calcium ; Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des taux de SGOT, de SGPT et de phosphatase alcaline sanguine, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques ; Prise de poids ; Urée sanguine augmentée.

Effets indésirables	
Classes de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	Fractures vertébrales par tassement ; Rupture tendineuse.

* Quelques cas de panniculite ont été rapportés après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement, notamment après un traitement prolongé à forte dose. La panniculite est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte et la plupart des cas guérissent spontanément.

Les réactions indésirables suivantes peuvent être observées lors d'une corticothérapie par voie parentérale :

Réactions anaphylactiques ou allergiques avec ou sans collapsus circulatoire
 Arythmies cardiaques et arrêt cardiaque
 Bronchospasmes
 Hypotension ou hypertension

Population pédiatrique :

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes.

Un retard de croissance peut survenir chez les enfants traités pendant une période prolongée par des glucocorticoïdes administrés en prises journalières espacées (voir rubrique 4.4).
 Cardiomyopathie hypertrophique chez les prématurés (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4).

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 :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance :

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

email: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de syndrome clinique de surdosage aigu de corticostéroïdes. Un surdosage chronique conduit aux symptômes de Cushing typiques. L'hydrocortisone est dialysable.

En cas de surdosage, aucun antidote spécifique n'est disponible ; le traitement est symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Les effets thérapeutiques du Solu-Cortef sont qualitativement identiques à ceux de l'hydrocortisone.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïdes, code ATC : H02AB09

Les glucocorticoïdes, aussi bien naturels que synthétiques, sont des stéroïdes corticosurréaliens.

Les glucocorticoïdes naturels (hydrocortisone et cortisone), possédant également des propriétés de rétention hydrosodée, sont utilisés comme traitement substitutif en cas d'insuffisance corticosurrénale. Leurs analogues synthétiques sont principalement utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires dans les affections touchant de nombreux systèmes d'organes.

Le succinate sodique d'hydrocortisone possède les mêmes actions métaboliques et anti-inflammatoires que l'hydrocortisone. Lors d'une administration parentérale et en quantités équimolaires, les deux composants ont une activité biologique équivalente. Le succinate sodique de l'ester d'hydrocortisone hautement hydrosoluble permet d'administrer immédiatement de doses élevées d'hydrocortisone par voie intraveineuse, dans une faible quantité de diluant. Il s'avère particulièrement utile lorsqu'il est nécessaire d'obtenir rapidement des concentrations sanguines d'hydrocortisone élevées. Suite à l'injection intraveineuse de succinate sodique d'hydrocortisone, des effets notables persistent pendant une période de temps variable.

La puissance relative du succinate sodique de méthylprednisolone par rapport à celle du succinate sodique d'hydrocortisone, telle qu'indiquée par la diminution de la numération de polynucléaires éosinophiles, après administration par voie intraveineuse, est cinq fois plus importante. Elle est compatible avec la puissance relative orale de la méthylprednisolone et de l'hydrocortisone.

Les glucocorticoïdes diffusent à travers les membranes cellulaires et forment des complexes avec des récepteurs spécifiques du cytoplasme. Ces complexes pénètrent ensuite dans le noyau cellulaire, se lient à l'ADN (chromatine) et stimulent la transcription de l'ARN messager et la synthèse résultante des protéines de diverses enzymes. Ces dernières seraient finalement responsables des nombreux effets qui sont observés lors de l'utilisation systémique de glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes provoquent des effets métaboliques profonds et variés. En outre, ils modifient la réponse immunitaire de l'organisme à divers stimuli. Enfin, ils ont aussi un effet sur le système cardiovasculaire, les muscles du squelette et le système nerveux central.

– Effet sur le processus inflammatoire et immunitaire :

Les propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et antiallergiques des glucocorticoïdes sont à l'origine d'une part très importante de leurs applications thérapeutiques. Les principaux aspects de ces propriétés sont les suivants :

- diminution des cellules immuno-actives au niveau du foyer inflammatoire ;
- diminution de la vasodilatation ;
- stabilisation des membranes lysosomiales ;
- inhibition de la phagocytose ;
- diminution de la production de prostaglandines et de substances apparentées.

– Effet sur le métabolisme des hydrates de carbone et des protéines :

Les glucocorticoïdes stimulent le catabolisme des protéines. Dans le foie, les acides aminés libérés sont convertis en glucose et en glycogène par le processus de la néoglucogenèse. L'absorption de glucose dans les tissus périphériques diminue, ce qui conduit à une hyperglycémie et une glycosurie, surtout chez les patients à prédisposition diabétique.

– Effet sur le métabolisme des lipides :

Les glucocorticoïdes ont une action lipolytique. Cette lipolyse est la plus prononcée au niveau des membres. Ils ont en outre un effet de lipogenèse qui se manifeste surtout au niveau du tronc, du cou et de la tête. L'ensemble de ces effets se traduit par une redistribution des dépôts lipidiques.

L'activité pharmacologique maximale des glucocorticoïdes apparaît plus tard que les pics de taux sériques, ce qui indiquerait que la plupart des effets de ces médicaments ne reposent pas sur une action médicamenteuse directe mais bien sur une modification de l'activité enzymatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'hydrocortisone chez les sujets mâles sains a démontré une cinétique non linéaire lors de l'administration d'une dose intraveineuse unique de succinate sodique d'hydrocortisone supérieure à 20 mg. Les paramètres pharmacocinétiques de l'hydrocortisone correspondants sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) de l'hydrocortisone après administration de doses intraveineuses uniques

Dose (mg)	Adultes mâles sains (21-29 ans ; N = 6)			
	5	10	20	40
Exposition totale (ASC _{0-∞} ; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Clairance (CL ; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Volume de distribution à l'état d'équilibre (V _{déq} ; L)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Demi-vie d'élimination (t _{1/2} ; h)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

ASC_{0-∞} = Aire sous la courbe du temps zéro à l'infini.

Absorption

Suite à l'administration de doses intraveineuses uniques de 5, 10, 20 et 40 mg de succinate sodique d'hydrocortisone chez les sujets mâles sains, les valeurs maximales moyennes atteintes 10 minutes après l'administration étaient respectivement de 312, 573, 1095 et 1854 ng/ml. Lors d'une administration intramusculaire, le succinate sodique d'hydrocortisone est rapidement absorbé.

Distribution

L'hydrocortisone est largement distribuée dans les tissus, elle traverse la barrière hémato-encéphalique et elle est excrétée dans le lait maternel. Le volume de distribution à l'état d'équilibre pour l'hydrocortisone variait d'environ 20 à 40 l (tableau 2). L'hydrocortisone se lie à la glycoprotéine transcortine (c.-à-d., la globuline fixant les corticostéroïdes) et à l'albumine. La liaison de l'hydrocortisone aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 92 %.

Métabolisme

L'hydrocortisone (c.-à-d. le cortisol) est métabolisée par la 11β-HSD2 en cortisone, et ensuite en dihydrocortisone et en tétrahydrocortisone. D'autres métabolites incluent le dihydrocortisol, le 5α-dihydrocortisol, le tétrahydrocortisol et le 5α-tétrahydrocortisol. La cortisone peut être convertie en cortisol via la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11β-HSD1).

L'hydrocortisone est également métabolisée par le CYP3A4 en 6β-hydroxycortisol (6β-OHF), et le 6β-OHF représentait 2,8 % à 31,7 % de la production totale de métabolites, ce qui démontre une large variabilité interindividuelle.

Excrétion

L'excrétion de la dose administrée est presque complète dans les 12 heures suivant l'administration. Lorsque le succinate sodique d'hydrocortisone est administré par voie intramusculaire, son excrétion est similaire à celle observée après injection intraveineuse.

*Pharmacocinétique dans des populations de patients spécifiques**Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les données de la littérature confirment que l'hydrocortisone a un effet renforcé chez les patients atteints d'une maladie hépatique, car le métabolisme et l'élimination de l'hydrocortisone sont considérablement réduits chez ces patients. Une réduction de la dose doit être envisagée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, n'ont pas identifié de risque particulier. Les toxicités observées dans les études en administration répétée sont celles attendues lors d'une exposition continue à des stéroïdes corticosurréaliens exogènes.

Potentiel carcinogène:

L'hydrocortisone n'a pas augmenté les incidences tumorales chez les rats mâles et femelles au cours d'une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans.

Potentiel mutagène :

Les corticostéroïdes, une classe d'hormones stéroïdiennes comprenant l'hydrocortisone, sont systématiquement négatifs lors du test de mutagénicité bactérienne. L'hydrocortisone et la dexaméthasone ont induit des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains *in vitro*, et dans les lymphocytes murins *in vivo*. Néanmoins, la pertinence de ces résultats sur le plan biologique n'est pas établie car l'hydrocortisone n'a pas augmenté les incidences tumorales chez les rats mâles et femelles au cours d'une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans. La fludrocortisone (la 9 α -fluorohydrocortisone, dont la structure est similaire à celle de l'hydrocortisone) a été négative lors du test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains.

Toxicité sur la reproduction :

Il a été montré que les corticostéroïdes administrés aux rats réduisent la fertilité. Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces après l'administration de doses équivalentes à la dose humaine. Dans les études sur la reproduction chez l'animal, les glucocorticoïdes, tels que la méthylprednisolone, se sont avérés induire des malformations (fente palatine, malformations squelettiques) et un retard de croissance intra-utérine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**6.1 Liste des excipients**

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg, 250 mg, 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable :

- Poudre pour solution injectable (compartiment inférieur du flacon Act-O-Vial) : phosphate monosodique hydraté - phosphate disodique anhydre.
- Solvant pour solution injectable (compartiment supérieur du flacon Act-O-Vial) : eau pour injection.

Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poudre pour solution injectable :

- phosphate monosodique hydraté - phosphate disodique anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Produit non reconstitué :

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 48 mois.

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg, 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable et Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poudre pour solution injectable (flacon) : 60 mois.

La date de péremption (mois/année) figure sur l'emballage après « EXP : » (EXP = date de péremption).
Solution reconstituée en Act-O-Vial : la solution est à utiliser dans les 3 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Produit non reconstitué :

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poudre et solvant pour solution injectable : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg, 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable et Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poudre pour solution injectable (flacon): à conserver à température ambiante (15°C-25°C).

Solution reconstituée :

Act-O-Vial : à conserver à l'abri de la lumière et du gel.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Présentations :

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg et 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable :
1 flacon Act-O-Vial à 2 ml*.

Présentations cliniques :

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 flacon Act-O-Vial à 4 ml*.

Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poudre pour solution injectable : 1 flacon.

* Flacon Act-O-Vial : flacon à deux compartiments permettant la préparation simple et immédiate de la solution à injecter.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparations des solutions :

Les médicaments destinés à une administration parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant l'injection afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur.

Mode d'emploi de l'Act-O-Vial

1. Appuyer sur le capuchon plastique pour chasser le solvant dans la partie inférieure du flacon.
2. Agiter jusqu'à dissolution complète.
3. Détacher la plaquette plastique protectrice.
4. Stériliser le bouchon en caoutchouc.

Remarque : les étapes 1 à 4 doivent être effectuées avant de procéder à l'administration

5. Enfoncer l'aiguille d'injection à travers le centre du bouchon jusqu'à ce que la pointe soit tout juste visible dans la partie inférieure.
6. Inverser le flacon et prélever la dose requise.

Injection intraveineuse ou intramusculaire

Présentations Act-O-Vial : préparez la solution comme décrit ci-dessus.

Présentations de poudre pour solution injectable : ajoutez au flacon contenant la poudre stérile la quantité requise de solvant (eau bactériostatique pour injection, solution saline isotonique...) dans des conditions d'asepsie.

Perfusion intraveineuse

Préparer d'abord la solution comme décrit ci-dessus.

La solution à 100 mg peut alors être ajoutée à 100 – 1000 ml d'une solution aqueuse de glucose à 5 % (ou d'une solution saline isotonique ou d'une solution saline isotonique à 5 % de glucose si le patient n'est pas sous régime hyposodé).

La solution à 250 mg peut être ajoutée à 250 – 1000 ml et la solution à 500 mg à 500 – 1000 ml des mêmes produits de dilution.

Dans le cas où l'administration de petits volumes de liquide est souhaitable, on pourra ajouter 100 mg à 3000 mg de Solu-Cortef à 50 ml des solutions de dilution, décrites ci-dessus. Les solutions préparées de cette façon restent stables pendant au moins 4 heures ; elles peuvent être administrées directement ou à l'aide d'un « piggy-back » IV.

Le pH de la solution reconstituée, préparée selon les indications ci-dessus, se situe entre 7 et 8.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer NV/SA, 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE061311 ; LU 2005038739

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE061451 ; LU 2005038740

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE061476

Solu-Cortef 100 mg Poudre pour solution injectable : BE193277

Solu-Cortef 500 mg Poudre pour solution injectable : BE193295

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

Date de première autorisation :

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 31/05/1963
Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 03/10//1966
Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 10/12/1969
Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poudre pour solution injectable : 27/04/1998

Date de dernier renouvellement: 28/02/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2025

Date d'approbation du texte : 12/2025