

Poudre stérile

Pr Succinate sodique d'hydrocortisone pour injection, BP

Glucocorticoïde

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le succinate sodique d'hydrocortisone (un corticostéroïde) est un ester hautement hydrosoluble, dérivé de l'hydrocortisone. Son action sur le métabolisme et son activité anti-inflammatoire sont les mêmes que celles de l'hydrocortisone. L'administration intraveineuse de ce produit entraîne des taux sanguins élevés d'hydrocortisone.

On a rapporté une durée variable de l'effet pharmacologique, lequel survient quelques minutes seulement après l'injection. L'excrétion de ce composé survient principalement dans les 12 heures suivant l'administration, de sorte que, pour maintenir un taux sanguin élevé, on doit répéter les injections aux 4 à 6 heures. Le traitement d'urgence initial se fait de préférence par la voie intraveineuse.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

On doit recourir à la corticothérapie comme adjuvant au traitement classique et non pas comme traitement de substitution.

1. Troubles endocriniens

Hyperplasie surrénalienne congénitale; hypercalcémie associée au cancer; insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire ou insuffisance surrénalienne aiguë (l'hydrocortisone est le médicament de choix — on peut aussi l'employer comme adjuvant à un analogue synthétique); patients présentant une insuffisance surrénalienne connue ou en présence de réserve corticosurrénale douteuse; avant une intervention chirurgicale; traumatisme grave ou maladie; en cas d'insuffisance surrénalienne probable ou certaine; état de choc ne répondant pas au traitement habituel; thyroïdite non supprimée.

2. Allergies

Cedème laryngé aigu non infectieux (quoique l'épinéphrine soit le médicament de premier choix); pour maîtriser des réactions allergiques graves ou invalidantes :

Réactions d'hypersensibilité aux médicaments; maladie du sérum; rhinite saisonnière ou apériodique; réactions urticariennes après une transfusion.

3. Maladies respiratoires

Syndrome de Mendelson; béryllose; asthme bronchique; en association avec une chimiothérapie antituberculeuse appropriée dans le traitement de la tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée; syndrome de Löffler réfractaire à d'autres traitements; sarcoïdose symptomatique.

4. Affections dermatologiques

Dermatite atopique; dermatite herpétiforme bulleuse; dermatite de contact; dermatite exfoliative; mycosis fongoïde; pemphigus; érythème polymorphe grave (syndrome de Stevens-Johnson); dermatite séborrhéique grave; psoriasis grave.

5. Affections rhumatismales

Administration à court terme comme traitement adjuvant pendant un épisode aigu ou une exacerbation des manifestations suivantes :

Bursite aiguë ou subaiguë; ténosynovite aiguë non spécifique; arthrite goutteuse aiguë; spondylite ankylosante; épicondylite; rhumatisme psoriasique; arthrose post-traumatique; polyarthrite rhumatoïde comprenant la polyarthrite rhumatoïde de l'enfant, la synovite ou l'arthrose.

6. Néoplasies

Pour le traitement palliatif :

De la leucémie aiguë de l'enfant; des leucémies et des lymphomes chez l'adulte.

7. Maladies gastro-intestinales

Pour soulager les crises de :

Colites ulcéreuses; entérite régionale.

8. Maladie du collagène

Comme traitement de soutien ou pendant une crise dans des cas choisis des affections suivantes : Rhumatisme cardiaque aigu; lupus érythémateux systémique; dermatomyosite systémique (polymyosite).

9. États œdémateux

Pour induire la diurèse ou une rémission de la protéinurie dans le syndrome néphrotique (qu'il soit idiopathique ou causé par le lupus érythémateux, ou en absence d'urémie).

10. Maladies ophtalmologiques

Réactions allergiques ou inflammatoires graves, aiguës ou chroniques affectant l'œil telles que :

Inflammation du segment antérieur; conjonctivite allergique; ulcères marginaux de la cornée; chorioretérite; uvéite et choroïdite postérieures diffuses; zona ophtalmique; iritis; iridocyclite; kératite; névrite optique; ophtalmie sympathique.

11. Troubles hématologiques

Anémie hémolytique acquise (auto-immune); anémie de Blackfan-Diamond; érythroblastopénie (anémie érythrocytaire); purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte (administration IV seulement — l'administration IM est contre-indiquée); thrombocytopénie secondaire chez l'adulte.

12. Urgences médicales

1) Troubles allergiques aigus (état de mal asthmatique, réactions anaphylactiques) à la suite de l'administration d'épinéphrine;

2) Traitement du choc faisant suite à une insuffisance surrénalienne ou traitement du choc ne répondant pas au traitement habituel, en présence d'insuffisance surrénalienne.

Les corticostéroïdes peuvent être utiles pour le traitement du choc hémorragique, traumatique ou opératoire dans les cas où le traitement habituel (p. ex. administration de liquides) est inefficace. Voir la section **MISES EN GARDE**.

13. Autres

En association avec une chimiothérapie antituberculeuse appropriée pour traiter la méningite tuberculeuse avec rachianesthésie ou danger de bloc. Trichinose accompagnée de troubles neurologiques ou cardiaques.

Chez les nouveau-nés, la détresse respiratoire peut être prévenue par une administration prénatale de glucocorticoïdes; en pareil cas, on utilisera tout probablement la voie parentérale.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au succinate sodique d'hydrocortisone ou aux phosphates.

Infections fongiques généralisées.

Kératite herpétique, psychose aiguë et tuberculose, sauf en cas de situations d'urgence.

MISES EN GARDE

Il est essentiel d'assurer un suivi continu du patient après l'arrêt du traitement à l'hydrocortisone, car des manifestations graves de la maladie pour laquelle le patient recevait ce traitement peuvent réapparaître soudainement.

On a observé, dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes telles que le bronchospasme chez des patients recevant des corticostéroïdes par voie parentérale. Prendre les précautions nécessaires avant l'administration de ce produit, en particulier si le patient a des antécédents d'allergie médicamenteuse.

Il peut se produire un œdème pulmonaire prononcé ou une hypertrophie du cœur et une insuffisance cardiaque, en particulier chez les patients dont la réserve cardiaque est déjà faible. Occasionnellement, des signes et des symptômes de rétention hydrosodée peuvent se présenter soudainement. Il peut se produire une élévation de la pression sanguine artérielle, un œdème périphérique ou une ascite si l'on poursuit le traitement en dépit des signes précoces de rétention liquidienne.

Des infections peuvent se développer pendant un traitement aux hormones corticosurrénales. Elles peuvent également être masquées par le traitement. En pareil cas, administrer au besoin un traitement anti-infectieux et interrompre le traitement à l'hydrocortisone. Il faut cependant éviter d'interrompre le traitement de manière brusque, à cause du danger de surajouter une insuffisance corticosurrénalienne à l'infection.

L'hydrocortisone peut provoquer une augmentation de la pression sanguine, une rétention sodée, un œdème ainsi qu'une excrétion de potassium et de calcium. Il se peut qu'on doive prescrire un régime hyposodé et un supplément de potassium.

Les patients à qui on administre une corticothérapie ne doivent pas être vaccinés contre la variole. Inversement, les patients qui ont contracté le virus de la vaccine ne doivent pas recevoir de traitement aux corticostéroïdes. Il ne faut pas entreprendre d'immunisation chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes.

En cas d'administration répétée d'hydrocortisone, surveiller les signes de suppression de la fonction surrénalienne.

Si l'on emploie un produit reconstitué avec de l'eau bactériostatique pour injection contenant de l'alcool benzylique, prendre note que cet alcool a été associé au « syndrome 'de halètement », condition mortelle chez les prématurés.

L'utilisation de corticostéroïdes dans les cas de tuberculose active doit se limiter aux cas de tuberculose fulminante ou miliaire dans lesquels le corticostéroïde est utilisé conjointement avec un traitement antituberculeux approprié. Une surveillance étroite du malade est nécessaire si on doit administrer des corticostéroïdes à des patients atteints de tuberculose latente ou à des patients ayant réagi au test à la tuberculine, car il peut y avoir réactivation de la maladie. Pendant un traitement prolongé, ces patients doivent recevoir un traitement chimioprophylactique. Dans le traitement du choc septique, des études avec la méthylprednisolone (un corticostéroïde analogue à l'hydrocortisone) suggèrent qu'il peut se produire une augmentation de la mortalité dans certains groupes de patients davantage exposés, par exemple les patients dont la créatinine est supérieure à 2,0 mg/dL ou ceux qui sont atteints d'une infection secondaire.

Grossesse : L'emploi d'hormones corticosurréaliennes durant la grossesse doit se limiter aux cas assez graves pour devoir recourir à un tel traitement, de sorte que les risques encourus par le fœtus soient justifiés eu égard aux avantages escomptés pour la mère. Après la délivrance, observer attentivement les nouveau-nés de mères qui ont reçu des hormones corticosurréaliennes pendant la grossesse, afin de déceler tout signe d'hyposurréalisme. Si l'on observe de tels signes, administrer un traitement hormonal correctif et prendre des mesures appropriées.

Étant donné qu'on observe parfois au cours de la grossesse une rémission spontanée de certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, on doit tout mettre en œuvre pour éviter un traitement hormonal au cours de cette période.

Allaitement : Les corticostéroïdes se retrouvent dans le lait maternel.

PRÉCAUTIONS

Observer de près la croissance et le développement des enfants recevant une corticothérapie prolongée. Réserver ce traitement pour les cas les plus graves.

Il faut user de prudence lorsqu'on emploie des stéroïdes dans les cas de colites ulcéreuses non spécifiques ou de myasthénie grave.

Les corticostéroïdes peuvent supprimer la réaction aux tests cutanés.

Des troubles psychiques peuvent apparaître par suite de l'utilisation de corticostéroïdes.

N'employer les corticostéroïdes qu'avec prudence chez les patients atteints d'herpès cornéen, à cause de la possibilité d'ulcération et de perforation de la cornée.

Il faut réduire la posologie d'hydrocortisone ou interrompre le traitement dès qu'apparaissent des signes d'alcalose métabolique; administrer du chlorure de potassium. L'administration de diurétiques peut provoquer une perte accrue de potassium et mettre la vie du patient en danger.

On doit éviter les sels de potassium en présence d'insuffisance rénale ou de décompensation cardiaque, ou il faut les administrer avec grande prudence. Quoique l'hypokaliémie soit une complication plutôt rare, elle peut se produire soudainement. On conseille d'administrer, à titre prophylactique, de 2 à 4 g par jour de chlorure de potassium si la dose d'entretien d'hydrocortisone dépasse 80 mg/j. Il faut noter que la concentration tissulaire de potassium peut être basse même si la concentration sanguine semble adéquate.

L'hydrocortisone provoque la glyconéogenèse; par conséquent, il peut se produire de l'hyperglycémie et de la glycosurie. La tolérance au glucose peut être affectée et le diabète sucré peut s'aggraver. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement ou, parfois, lorsqu'on réduit la posologie.

Le métabolisme des protéines peut être perturbé chez de nombreux patients, en particulier chez ceux qui reçoivent de fortes doses. L'administration prolongée de fortes doses peut entraîner un bilan azoté négatif. On peut généralement prévenir cette situation en prescrivant au patient un régime élevé en protéines.

Des essais cliniques contrôlés ont montré que, pour soulager les poussées de sclérose en plaques de manière significative, il faut administrer des doses relativement élevées de corticostéroïdes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Bien qu'une rétention hydrosodée puisse survenir, ce phénomène s'accompagne souvent d'une diurèse spontanée lors d'une administration continue d'hydrocortisone. Généralement, on n'observe qu'un léger gain pondéral et un œdème déclive minime.

Déséquilibre hydro-électrolytique : rétention sodée; perte de potassium; rétention liquidienne; insuffisance cardiaque chez les patients sensibles; alcalose hypokaliémique; hypertension.

Musculo-squelettiques : faiblesse musculaire; myopathie stéroïdienne; perte de masse musculaire; ostéoporose; fracture vertébrale par tassement; nécrose aseptique de la tête du fémur ou de l'humérus; fractures pathologiques des os longs.

Gastro-intestinaux : pancréatite; distension abdominale; œsophagite ulcérate; nausées; ulcère gastroduodéal.

Dermatologiques : cicatrisation altérée; peau fine et fragile; ecchymoses et pétéchies; érythème facial; sudation accrue.

Neurologiques : convulsions; augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) habituellement après le traitement; vertiges; céphalées; troubles psychiques.

Endocriniens : irrégularités menstruelles; développement du syndrome de Cushing; suppression de la croissance chez les enfants; absence de réponse corticosurrénalienne et hypophysaire secondaire, particulièrement en période de stress, comme lors d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'une maladie; diminution de la tolérance aux glucides; manifestations du diabète sucré latent; besoins accrus d'insuline ou d'hypoglycémiant oraux chez les diabétiques.

Ophtalmiques : cataractes sous-capsulaires postérieures; augmentation de la pression intraoculaire; glaucome; exophtalmie.

Métaboliques : bilan azoté négatif à cause du catabolisme des protéines.

Système immunitaire : infections opportunistes; réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie.

Les effets indésirables additionnels suivants sont reliés à la corticothérapie parentérale : rares cas de cécité associée à un traitement intralésionnel dans la région du visage ou de la tête; hyperpigmentation ou hypopigmentation; atrophie sous-cutanée ou cutanée; abcès stérile; érythème post-injection (lors d'une injection intra-articulaire); arthropathie s'apparentant aux arthropathies neurogènes.

SURDOSAGE

Il n'existe pas de syndrome clinique de surdosage aigu dans le cas du succinate sodique d'hydrocortisone. L'hydrocortisone peut se dialyser.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Cette préparation peut être administrée par injection ou par perfusion intraveineuse ainsi que par injection intramusculaire; en cas d'urgence, la dose d'attaque s'administre par voie intraveineuse. La vitesse d'absorption est plus lente en cas d'administration intramusculaire.

Le traitement débute par l'administration intraveineuse d'hydrocortisone sur une durée de 30 secondes (p. ex. 100 mg) à 10 minutes (p. ex. 500 mg ou plus). Généralement, l'emploi de fortes doses de corticostéroïdes ne doit se poursuivre que lorsque l'état du patient s'est stabilisé; on ne doit pas en prolonger l'administration au-delà de 48 à 72 heures.

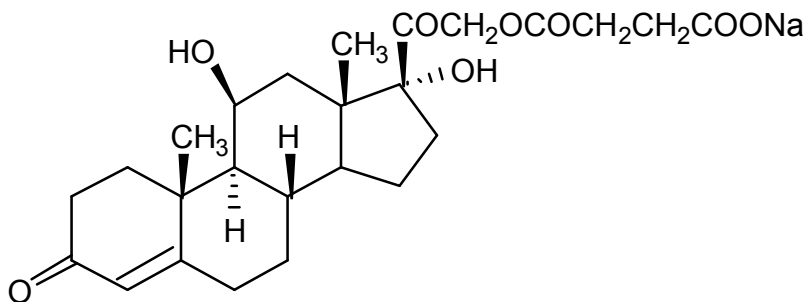
La dose d'attaque d'hydrocortisone varie entre 100 et 500 mg ou plus, selon la gravité de l'état du patient. Cette dose peut être administrée de nouveau à des intervalles de 2, 4 ou 6 heures, selon la réponse du patient et son état clinique. Bien que l'on puisse réduire la dose chez les nourrissons et les enfants, la posologie dépend davantage de la gravité de l'état et de la réponse du patient que de son âge ou de son poids.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Succinate sodique d'hydrocortisone

Nom chimique : Pregn-4-ène-3,20-dione, 21-(3-carboxy-1-oxopropoxy))-11 β , 17 α -dyhydroxy-, sel monosodique.



Formule moléculaire : $C_{25}H_{33}NaO_8$

Masse moléculaire : 484,52

Description : Poudre blanche ou presque blanche, inodore, hygroscopique, amorphe, très hydrosoluble.

Composition

Chaque fiole contient du succinate sodique d'hydrocortisone et un tampon composé de phosphate de sodium monobasique/dibasique sans agent de conservation. Préparé par lyophilisation et mis en fioles sous forme de solution.

COMPOSITION

	100 mg	250 mg	500 mg	1 g
Hydrocortisone (sous forme de succinate sodique)	100 mg	250 mg	500 mg	1000 mg
Phosphate de sodium monobasique anhydre	0,9 mg	2 mg	4 mg	8 mg
Phosphate de sodium dibasique sec	9,1 mg	23 mg	45 mg	87 mg

Stabilité et entreposage

Entreposer le produit non reconstitué à une température maintenue entre 15 °C et 30 °C.

Solutions reconstituées

Injections IV/IM : Reconstituer avec de l'eau stérile pour injection ou, au besoin, avec de l'eau bactériostatique pour injection (contient de l'alcool benzylique) comme l'indique le tableau suivant.

RECONSTITUTION

Teneur en hydrocortisone par fiole	VOLUME DE SOLVANT NÉCESSAIRE (mL/fiole)	VOLUME APPROXIMATIF OBTENU (mL)	CONCENTRATION NOMINALE (mg/mL)
100 mg	1,8	2	50
250 mg	1,8	2	125
500 mg	3,8	4	125
1 g	7,3	8	125

Chaque millilitre de solution reconstituée contient la quantité d'électrolyte suivante : fiole de 100 mg < 1 mMol de sodium; 250 mg < 1 mMol de sodium; 500 mg < 1 mMol de sodium; 1 g < 1 mMol de sodium.

Bien que les études montrent que les solutions à 50 mg/mL et à 125 mg/mL reconstituées avec de l'eau stérile pour injection (c.-à-d. qui ne contiennent pas d'agent bactériostatique) sont stables pendant 3 jours, ces solutions doivent être utilisées immédiatement (parce qu'elles ne contiennent pas d'agent de conservation) **et comme si elles provenaient d'une fiole à usage unique : jeter toute portion inutilisée.** Les solutions reconstituées avec de l'eau bactériostatique pour injection et conservées à l'abri de la lumière entre 15 °C et 30 °C doivent être jetées après 3 jours.

Congélation : Les études ont démontré que des solutions reconstituées d'hydrocortisone de 50 mg/mL et de 125 mg/mL sont stables pendant un mois au congélateur, tant du point de vue chimique que physique. Une fois ces solutions dégelées, suivre les indications énoncées ci-dessus.

Il n'est pas nécessaire de diluer davantage la solution pour l'injection IV ou IM.

Préparation de la solution : À partir de la poudre sèche. Tenir la fiole à l'horizontale et lui imprimer un mouvement de rotation tout en dirigeant le jet de solvant contre les parois de celle-ci. Agiter doucement après l'ajout du solvant. N'employer la solution que si elle est limpide.

Produits parentéraux

Perfusion IV : Diluer la solution de la fiole de **100 mg** dans 100 à 1000 mL de dextrose à 5 % dans l'eau (ou de soluté physiologique salin, ou de dextrose à 5 % dans du soluté physiologique salin si le patient n'est pas soumis à un régime hyposodé); diluer le contenu de la fiole de **250 mg** dans 250 à 1000 mL de l'une des solutions pour perfusion mentionnées précédemment; diluer le contenu de la fiole de **500 mg** dans 500 à 1000 mL de l'une des solutions pour perfusion mentionnées précédemment; diluer le contenu de la fiole de **1 g** dans 1000 mL de l'une des solutions pour perfusion mentionnées précédemment.

Si l'on doit administrer de petits volumes de liquide, diluer de 100 mg à 3000 mg d'hydrocortisone dans 50 mL de l'une des solutions pour perfusion mentionnées précédemment. Les solutions que l'on obtient ainsi sont stables pendant au moins 4 heures et peuvent être administrées soit directement, soit par perfusion intraveineuse jumelée.

La stabilité des solutions d'hydrocortisone à < 1 mg/mL dans du dextrose à 5 % dans l'eau ou dans du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % à la température ambiante est d'au moins 4 heures. Après ce délai, jeter les solutions diluées qui n'ont pas été employées.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Le ^{Pr}Succinate sodique d'hydrocortisone pour injection est offert en fioles de verre transparent de 100 mg, 250 mg, 500 mg ou 1 g d'hydrocortisone (sous forme de succinate sodique).

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9