1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUCORTAC 50 microgrammes, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fludrocortisone..... 50 microgrammes

Sous forme d'acétate de fludrocortisone..... 55 microgrammes

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé oblong, avec une barre de cassure sur chaque face et gravé avec deux c?urs sur une seule des deux faces.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire qu'elle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde.

Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement minéralocorticoïde substitutif

Adulte et enfant de plus de 2 ans : 50 à 200 microgrammes par jour.

Nouveau-né et pendant la première année : 50 à 200 microgrammes par jour, et exceptionnellement de 200 à 300 microgrammes par jour.

La posologie de fludrocortisone doit être ajustée en fonction de la tension artérielle, de la kaliémie, de la natrémie et de l'activité rénine plasmatique qui doit se situer dans la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène

La posologie recommandée est de 100 à 200 µg par jour (soit 2 à 4 comprimés à 50 µg par jour) en une prise vespérale, adaptée en fonction des signes d'orthostatisme et de la tolérance.

La posologie devra être régulièrement réévaluée au cours du traitement.

Mode d'administration

Voie orale.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés et dissous, de préférence dans du jus de fruit ou dans de l'eau à température ambiante, puis mélangés et administrés immédiatement.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la fludrocortisone ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'insuffisance corticosurrénale secondaire, la substitution en minéralocorticoïde n'est pas systématique, son utilité est appréciée sur des données cliniques et biologiques.

Aux doses substitutives recommandées pour la fludrocortisone, les mises en garde et précautions d'emploi des corticoïdes ne sont pas justifiées.

En raison de l'effet minéralocorticoïde de la fludrocortisone, la consommation de sel devra être adaptée à la posologie.

Chez l'enfant, pendant les premières années de vie, une supplémentation sodée (1 à 2 g par jour) est associée à la prise de fludrocortisone.

Une supplémentation en potassium pourra éventuellement s'avérer nécessaire. Un contrôle régulier des électrolytes sériques et de l'activité rénine plasmatique, ainsi qu'une surveillance clinique (tension artérielle, apparition d'?dèmes, prise de poids, fatigue musculaire), sont nécessaires pour réevaluer périodiquement la posologie.

La présence d'une hypertension et/ou d'?dèmes, une tachycardie, une diminution importante de l'activité rénine plasmatique sont autant de signes pouvant traduire un surdosage en fludrocortisone qui doivent conduire à diminuer la dose.

La fludrocortisone doit être utilisée avec précautions chez les patients ayant une hypertension artérielle sévère mal équilibrée et une insuffisance cardiaque sévère.

En cas d'hypovolémie (diarrhées importantes, hypersudation liée notamment à un effort physique important), il peut être nécessaire d'augmenter la dose de fludrocortisone.

Le traitement substitutif par la fludrocortisone ne doit pas être interrompu.

La fludrocortisone doit être utilisée avec prudence en cas de traitement médicamenteux concomitant avec des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques ou la rifampicine (voir rubrique 4.5).

Sportifs : l'attention sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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.

+ 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.

+ Autres hypokaliémiants

Risque majoré d'hypokaliémie

Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou f?totoxique de la fludrocortisone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Les études animales ont montré une toxicité de la reproduction.

Cependant compte tenu de l'indication, la fludrocortisone peut être prescrite au cours de la grossesse si besoin. L'insuffisance corticosurrénale maternelle doit être traitée en cours de grossesse, en adaptant la posologie de fludrocortisone si besoin (voir rubrique 4.4). Le traitement par fludrocortisone doit être arrêté en cas de toxémie gravidique.

Une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (ionogramme plasmatique) du nouveau-né devrait être mise en place.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait de ce médicament, il est préférable d'éviter d'allaiter ; en cas d'allaitement, une surveillance régulière du nouveau-né devra être mise en route.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés lors d'un traitement par fludrocortisone aux doses thérapeutiques habituelles résultent essentiellement de son activité minéralocorticoïde : rétention hydrosodée, hypokaliémie ; ils disparaissent après ajustement de la posologie (recherche de la dose efficace la plus faible).

Les effets indésirables de type glucocorticoïdes sont rarement observés lors d'un traitement substitutif par la fludrocortisone, car même à la posologie maximale de 300 ?g par jour il s'agit d'un équivalent faible en hydrocortisone en termes d'activité glucocorticoïde.

Perturbations du bilan hydro-électrolytique

- Hypokaliémie, alcalose hypokaliémique.

- Rétention hydrosodée.

Ces effets sont liés à l'action minéralocorticoïde de la fludrocortisone ; ils nécessitent un ajustement de la posologie ou une supplémentation en potassium.

Troubles du système nerveux

- Céphalées : des céphalées peuvent survenir en rapport avec une augmentation de la tension artérielle.

- Effets neuropsychiques : euphorie, excitation. Ces effets ont été très rarement observés.

Troubles du système cardio-vasculaire

- Insuffisance cardiaque : une insuffisance cardiaque peut survenir lors de l'initiation du traitement par glucocorticoïde et minéralocorticoïde chez l'insuffisant corticosurrénalien ; les mécanismes seraient :

- la persistance chez l'insuffisant corticosurrénalien d'un processus de régulation rénale pour compenser la perte sodée et la rétention hydrique,

- une hypertension iatrogène lors de l'introduction du minéralocorticoïde exogène.

L'insuffisance cardiaque régresse après diminution de la dose de fludrocortisone, voire son arrêt momentané ; après normalisation, la fludrocortisone sera réintroduite à doses progressivement croissantes.

- Hypertension artérielle : en raison du fort pouvoir minéralocorticoïde de la fludrocortisone, une diminution de l'excrétion sodique et une augmentation du volume sanguin extracellulaire peuvent se produire et conduire à une hypertension artérielle. Une hypertension peut aussi survenir indépendamment de la balance sodée ou du volume plasmatique.

- ?dèmes périphériques (membres inférieurs) et prise de poids dus à une rétention hydrosodée.

Troubles ostéo-musculaires

- Faiblesse musculaire, crampes, myalgies : ces effets sont la conséquence clinique de l'hypokaliémie qui peut être induite par l'action minéralocorticoïde de la fludrocortisone.

Troubles gastro-intestinaux

- Troubles digestifs d'intensité modérée très rarement observés (dyspepsie).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage massif, un traitement symptomatique doit être institué, notamment pour corriger les désordres hydroélectrolytiques : administration d'eau et de potassium, restriction sodée ; une surveillance de l'ionogramme plasmatique et de la tension artérielle pendant au moins 48 heures est recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MINERALOCORTICOIDES, Code ATC : H02AA02 (fludrocortisone) (H : hormones systémiques, sauf hormones sexuelles et insulines)

La fludrocortisone possède une activité minéralocorticoïde importante et une activité glucocorticoïde non négligeable, supérieure à celle du cortisol. Cependant les effets glucocorticoïdes de la fludrocortisone ne sont pas suffisants aux doses thérapeutiques pour qu'elle soit administrée seule dans l'insuffisance corticosurrénale. Un glucocorticoïde doit toujours être associé.

Par voie orale, aux doses thérapeutiques, la fludrocortisone est à l'origine d'une rétention sodée et d'une augmentation de l'excrétion urinaire du potassium et des ions hydrogène ; elle entraîne une élévation de la pression sanguine et une prise de poids.

Aux doses suprathérapeutiques, la fludrocortisone inhibe les sécrétions des glandes corticosurrénales, l'excrétion hypophysaire de corticotrophine et l'activité du thymus. Elle entraîne une accumulation de glycogène hépatique et elle négative le bilan azoté.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption de l'acétate de fludrocortisone est rapide et complète. La fludrocortisone est essentiellement métabolisée au niveau du foie. L'élimination se fait majoritairement par voie urinaire (80%) sous forme de dérivés conjugués.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données de toxicité de la reproduction issues de la littérature mentionnent un effet embryotoxique et tératogène de l'acétate de fludrocortisone chez la souris, le rat et le lapin à des

doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0, 60, 90 ou 120 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/PVC).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS - AP-HP
55 BOULEVARD DIDEROT CS 22305
75610 PARIS CEDEX 12

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 390 604 3 9 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/PVC).
- 34009 390 606 6 8 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/PVC).
- 34009 390 607 2 9 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/PVC).
- 34009 390 608 9 7 : 120 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/PVC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.