FLUDROCORTISONE AP-HP – 10 microgrammes
comprimé sécable
Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT
Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 79356890
Liste I

PRÉSENTATION
Comprimé sécable
Etui de 30 comprimés

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine à une température n'excédant pas 25 °C

COMPOSITION
Fludrocortisone ..... 10 microgrammes
(sous forme d'acétate de fludrocortisone)
Excipients : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium pour un comprimé

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM
- Traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire
- Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (1)
Posologie
Traitement minéralocorticoïde substitutif
- Nouveau-né et pendant la première année de vie : 50 à 200 microgrammes/j, exceptionnellement de 200 à 300 microgrammes/j
- Adulte et enfant de plus de 2 ans : 50 à 200 microgrammes/j
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 des valeurs usuelles.

Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène
La posologie recommandée est de 50 à 300 microgrammes/j, en une prise vespérale, adaptée en fonction des signes d'orthostatisme et de la tolérance. La posologie est progressivement augmentée si nécessaire par palier de 50 microgrammes par semaine et doit régulièrement être réévaluée au cours du traitement (2).

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

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (1)

- 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 doit être adaptée à la posologie.
- Chez l'enfant, pendant les premières années de vie, une supplémentation sodée (1 à 2 g/j) est associée à la prise de fludrocortisone.
- Une supplémentation en potassium peut 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'œdèmes, prise de poids, fatigue musculaire), sont nécessaires pour réévaluer périodiquement la posologie.
- Une hypertension et/ou des œdèmes, 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 précaution chez les malades 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 inducteurs enzymatiques puissants, des digitaliques, la rifampicine, des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes ou de provoquer une hypokaliémie (*Cf.* « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ».

Sportifs: l'attention est attirée sur le fait que ce médicament contient une substance active pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

- **Évalué dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (3)

Associations déconseillées

+ Mifamurtide : risque de moindre efficacité du mifamurtide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Topiques gastro-intestinaux (4), y compris les anti-acides d'action locale, associés ou non, car ils diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible). Il existe différentes grandes classes de topiques gastro-intestinaux :

- Les adsorbants de l'acidité gastrique : charbon activé, charbon végétal officinal
- Les pansements gastro-intestinaux : argiles et apparentés (diosmectite, monmectite), la povidone (crospovidone) et les alginates
- Les anti-acides d'action locale : gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, oxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, hydrotalcite, magaldrate, kaolin lourd, trisilicate de magnésium
- Le lanthane

En raison des propriétés minéralocorticoïdes de la fludrocortisone

+ Inducteurs enzymatiques puissants (apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, 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.

En raison des propriétés hypokaliémiantes de la fludrocortisone

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

+ Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

+ Digitaliques (digoxine) : 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.

GROSSESSE, ALLAITEMENT (1)

Grossesse

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

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Effets sur la vigilance

La fludrocortisone ne figure pas dans l'une et/ou l'autre liste(s) mentionnée(s) dans les arrêtés du 8 août 2008 et/ou du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (5,6).
La fludrocortisone entre dans la composition d'une spécialité commercialisée en France (1).
Elle n'a aucun effet, ou a un effet négligeable, sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES (1)

• 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 microgrammes par jour, il s'agit d'un équivalent faible en hydrocortisone en termes d'activité glucocorticoïde.

• Les effets indésirables suivants ont été décrits :
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : alcalose hypokaliémique, hypokaliémie, 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.
- Affections psychiatriques : excitation, euphorie
- Affections du système nerveux : céphalée
- Affections cardiaques : hypertension, insuffisance cardiaque
    - 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.
    - 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.
- Affections vasculaires : œdème périphérique et prise de poids par rétention hydrosodée
- Affections gastro-intestinales : dyspepsie
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : crampe, faiblesse musculaire, myalgie. Ces effets sont la conséquence clinique de l'hypokaliémie qui peut être induite par l'action minéralocorticoïde de la fludrocortisone.

Signalez tout effet indésirable
- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE (1)

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage liées à une exacerbation des effets indésirables.

Conduite à tenir en cas de surdosage
Administrer une solution de potassium pour corriger les désordres hydroélectrolytiques.
Mettre en place une restriction sodée.
Surveiller l'ionogramme plasmatique et la tension artérielle pendant au moins 48h.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

• Classe et code ATC : H-Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues. H02AA-Minéralocorticoïdes. H02AA02

• Propriétés pharmacologiques (1) :
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 lui 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.
Selon une revue du groupe collaboratif Cochrane en date de 2021, l'efficacité de la fludrocortisone n'a pas été démontrée à ce jour dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène du sujet diabétique et du sujet parkinsonien (7).

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 (1).

Données de sécurité non clinique (1)

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.

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,
contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSM. RCP FLUCORTAC 50 microgrammes, comprimé sécable [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64199305

2. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: A review. Nephrol Ther. 2017;(13):S55‑67.

3. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses 2023 [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

4. Faure S. Topiques gastro-intestinaux. Actualités Pharmaceutiques. 2015;54(550):57‑61.

5. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

6. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte

7. Veazie S, Peterson K, Ansari Y, Chung KA, Gibbons CH, Raj SR, et al. Fludrocortisone for orthostatic hypotension. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5:CD012868.