

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aacidexam 5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon de 1 ml de solution injectable contenant 5 mg de dexaméthasone phosphate sodique correspondant à 3,8 mg de dexaméthasone base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aacidexam est indiqué/recommandé dans les affections suivantes, surtout si la glucocorticothérapie orale n'est pas possible ou pas souhaitable:

1. Immuno-allergologie (administration systémique): dans certains cas, tels qu'exacerbations de lupus érythémateux disséminé, de syndrome néphrotique avec atteinte minimale des glomérules, de périarthrite noueuse, de maladies du collagène, d'artérite temporale; dans l'anaphylaxie (principalement en association avec l'adrénaline); les réactions d'hypersensibilité aux médicaments ou aux produits chimiques, la maladie sérique, les réactions transfusionnelles, l'oedème angioneurotique, le rhume des foins sévère, le syndrome de Stevens-Johnson; dans les réactions de rejet aiguës après transplantation de tissu ou d'organe.
2. Rhumatologie: en général pour le traitement (systémique ou local) complémentaire de courte durée des cas graves d'arthrite rhumatoïde et d'ostéo-arthrite rhumatismale, de la synovite, de la spondylarthrite ankylosante, de la pseudopolyarthrite rhizomélisque, du rhumatisme articulaire aigu; en administration locale dans la bursite aiguë et subaiguë, la synovite, l'épicondylite et la ténosynovite.
3. Endocrinologie: en administration systémique dans l'insuffisance cortico-surrénale primaire ou secondaire à condition qu'il y ait administration simultanée de minéralocorticoïdes, dans les syndromes adrénogénitaux, les ovaires polykystiques, la thyroïdite non-suppurative, la crise thyrotoxisque; en cas d'intervention chirurgicale, de stress ou de traumatisme grave lorsque la fonction cortico-surrénale est diminuée ou douteuse à condition qu'il y ait administration simultanée de minéralocorticoïdes.
4. Dermatologie: en administration systémique dans les cas graves de pemphigus et de pemphigoïde, dans la dermatite exfoliative et autres formes graves de dermatite, dans le mycosis fongoïde, l'érythème polymorphe; en administration intra-lésionnelle dans les chéloïdes et dans certains cas de pelade.
5. Ophtalmologie: en administration systémique ou locale (sous-conjonctivale ou rétrobulbaire)

dans les processus inflammatoires graves, aigus ou chroniques, d'origine allergique, de l'oeil et de ses annexes tels que la conjonctivite allergique, l'iritis, l'iridocyclite, la choroidite, la névrite optique, l'ophtalmie sympathique; en prévention des cicatrices post-opératoires ou post-traumatiques.

6. Gastro-entérologie: administration systémique ou locale (lavement) pour réduire les symptômes de colite ulcéreuse et d'entérite régionale; dans certains cas d'hépatite chronique, surtout dans la forme agressive avec hyperimmunité; dans l'oesophagite corrosive, dans certains cas de maladie coeliaque, dans la (gastro)-entérite à éosinophiles.
7. Cardiologie: en administration systémique dans certains cas de péricardite (idiopathique, post-infarctus du myocarde et syndrome post-commissurotomie).
8. Pneumologie: en administration systémique en cas d'infiltrats pulmonaires à éosinophiles et d'alvéolite allergique chez les asthmatiques, en cas de pneumonie de déglutition, d'asthme bronchique grave et autres formes d'affections respiratoires chroniques non spécifiques (CARA); dans les affections pulmonaires interstitielles diffuses; comme traitement complémentaire dans la laryngo-trachéo-bronchite (croup) et dans le "syndrome de détresse respiratoire" chez l'adulte; dans la tuberculose fulminante en association avec un traitement tuberculostatique.
9. Hématologie et oncologie: en administration systémique dans le purpura thrombocytopénique idiopathique et secondaire (uniquement en IV), l'anémie hémolytique auto-immune, granulocytopénie idiopathique (agranulocytose), la leucémie lymphoïde aiguë et chronique, la leucémie myéloïde aiguë (crise blastique), la maladie de Hodgkin, les autres affections malignes du système réticulo-endothélial, le myélome multiple, la macroglobulinémie; comme traitement palliatif chez les cancéreux en phase terminale.
10. Neurologie: en administration systémique en cas d'œdème cérébral, s'il est causé par une tumeur ou un abcès cérébral ou par une intervention neurochirurgicale (dans ce dernier cas, aussi en prévention de l'œdème cérébral), mais pas en cas d'œdème cérébral causé par un traumatisme crânio-cérébral; dans les pseudotumeurs cérébrales, dans la myasthénie grave ne réagissant pas à un traitement anticholinestérasique ni à la thymectomie; dans certains cas aigus de sclérose en plaques et de névrite périphérique.
11. Autres indications: en administration systémique dans la plupart des cas de méningite tuberculeuse, de péricardite, de péritonite et de pleurésie (éventuellement intra-pleurale) (en association avec un traitement anti-tuberculeux); en administration prénatale pour prévenir l'apparition d'un "syndrome de détresse respiratoire" néonatal; dans la trichinose grave, l'hypercalcémie comme dans les néoplasmes, l'hypervitaminose D et l'hypercalcémie infantile idiopathique.
12. Aacidexam peut être utilisé pour le test de suppression à la dexaméthasone par voie intraveineuse.
13. Aacidexam est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 40 kg) nécessitant une oxygénothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

N.B. Toutes les posologies sont exprimées en mg de dexaméthasone phosphate sodique.

Aacidexam peut être administré en injection systémique (intraveineuse ou intramusculaire), en injection locale ou en lavement.

1. En général, la posologie des glucocorticoïdes dépend de la gravité de l'état du patient et de sa réponse au traitement. Dans certaines circonstances, par exemple en cas de stress ou de modification de l'image clinique, il peut être souhaitable d'augmenter les doses. Il est déconseillé de poursuivre le traitement s'il ne donne pas de résultats favorables en quelques jours.
2. Pour le traitement systémique, des doses quotidiennes comprises entre 0,05 et 0,2 mg/kg de poids corporel sont habituellement suffisantes. Lorsque la gravité des symptômes diminue, la posologie doit, en fonction de l'image clinique, être réduite jusqu'à la dose minimale efficace ou être progressivement interrompue complètement. Pour ce faire, on administrera une dose quotidienne d'un glucocorticoïde oral ayant une demi-vie biologique plus courte que celle de la dexaméthasone (predniso(lo)ne, par exemple), de préférence tôt le matin, un jour sur deux.
3. Dans les situations aiguës, menaçantes pour la vie (par ex. anaphylaxie, asthme grave aigu), des doses nettement plus élevées peuvent être nécessaires. Oedème cérébral (chez l'adulte): dose initiale 10-20 mg IV puis 6 mg IV ou IM toutes les 6 heures, jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant. En cas de chirurgie cérébrale, il est parfois nécessaire de maintenir ces doses pendant plusieurs jours après l'intervention. Le traitement doit ensuite être progressivement interrompu. Une augmentation de la pression intracrânienne provoquée par une tumeur cérébrale peut être levée par un traitement continu.
4. En ce qui concerne le traitement local, on recommande les posologies suivantes:
intra-articulaire: 2-4 mg pour les grosses articulations, 0,8-1 mg pour les petites articulations;
intra-bursique: 2-4 mg; dans les gaines tendineuses: 0,4-1 mg.
L'intervalle entre deux injections peut varier de 3-5 jours à 2-3 semaines.
5. En lavement dans la colite ulcéreuse: 5 mg dilués dans 120 ml de sérum physiologique.
6. Pour le test de suppression à la dexaméthasone par voie intraveineuse, on administrera 1 mg de dexaméthasone par heure pendant 3 heures avant de déterminer les taux de cortisol plasmatique.

L'injection intraveineuse de doses élevées doit se faire lentement, en plusieurs minutes.

Le traitement d'un « syndrome de détresse respiratoire (aiguë) (SDRA) » par des corticostéroïdes doit être instauré dans les deux semaines suivant le début du SDRA (voir également rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

La dexaméthasone phosphate sodique peut également être injectée directement dans le système de perfusion; il n'y provoque pas de dépôt.

Les injections, surtout s'il s'agit d'injections intra-articulaires, doivent être faites dans des conditions d'asepsie stricte puisque les glucocorticoïdes réduisent la résistance aux infections.

Pour le traitement de la Covid-19

Chez les patients adultes 6 mg (1,6 ml) par voie IV, une fois par jour pendant maximum 10 jours.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques (adolescents âgés d'au moins 12 ans), il est recommandé d'administrer 6 mg (1,6 ml) par voie IV, une fois par jour pendant maximum 10 jours.

La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la réponse clinique et des besoins individuels du patient.

Patients âgés, insuffisance rénale, insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

4.3 Contre-indications

Pour traitement systémique:

- Ulcère gastrique et duodénal;
- Processus infectieux aigus: infections virales et infections fongiques systémiques (infections bactériennes: voir 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »);
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Infections parasitaires;
- Administration de vaccins à base de virus vivants (voir rubrique 4.4).

Pour traitement local:

- Infection à l'endroit à traiter, par exemple arthrite septique due à une gonorrhée ou une tuberculose;
- Bactériémie ou infection fongique systémique;
- Instabilité articulaire;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- **Réactions allergiques sévères.** De rares cas de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques parfois associés à un choc sont survenus chez des patients recevant une corticothérapie parentérale. Les mesures de précaution adéquates doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique aux corticoïdes.
- **Syndrome de lyse tumorale.** Au cours de l'expérience après commercialisation, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez des patients présentant des tumeurs malignes hématologiques après l'utilisation de la dexaméthasone seule ou en association avec d'autres agents de chimiothérapie. Un patient à haut risque de SLT, comme des patients avec un taux prolifératif élevé, une masse tumorale importante et une sensibilité élevée aux agents cytotoxiques, doivent être surveillés de près et des mesures de précaution appropriées doivent être prises.
- **Réactions neurologiques graves indésirables en cas d'administration épidurale.** Des événements neurologiques graves, certains pouvant entraîner le décès, ont été signalés avec l'injection épidurale de corticostéroïdes. Les événements spécifiques signalés incluent, sans que la liste soit limitative, l'infarctus de la moelle épinière, la paraplégie, la quadriplégie, la cécité corticale et l'accident vasculaire cérébral. Ces événements neurologiques graves ont été signalés avec ou sans utilisation de la fluoroscopie. La sécurité et l'efficacité de l'administration épidurale de corticostéroïdes n'ont pas été établies, et les corticostéroïdes ne sont pas approuvés pour cet usage.
- **Une atrophie cortico-surrénale** peut se développer en cas de traitement prolongé. Cette atrophie peut persister pendant des années après l'arrêt du traitement. Afin de prévenir une insuffisance surrénale aiguë, l'arrêt du traitement par corticostéroïdes doit s'effectuer de manière progressive, sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon la dose et la durée du traitement. En cas de maladie, lésion ou opérations survenant au cours de la thérapie de longue durée, il est nécessaire d'augmenter temporairement la posologie; lorsqu'une thérapie prolongée par corticostéroïdes est arrêtée depuis peu, il peut s'avérer nécessaire de réinstaurer temporairement le traitement par corticoïdes.
- **Effets anti-inflammatoires/immunosuppresseurs.** Les corticostéroïdes peuvent masquer certains symptômes infectieux et de nouvelles infections peuvent survenir durant le traitement. En cas d'infections bactériennes, il faut d'abord, si possible, déterminer le(s) agent(s) responsable(s). Ensuite, il faut traiter l'infection avant de débiter l'administration des glucocorticostéroïdes.

- **Vaccins.** L'administration de vaccins à base de virus vivants est contre-indiquée chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Si l'on administre des vaccins à base de virus inactivés ou des vaccins bactériens à des patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes, la réaction escomptée des anticorps sériques peut ne pas être obtenue. Néanmoins, on peut vacciner les patients recevant une thérapie de substitution par corticostéroïdes, comme par exemple en cas de maladie d'Addison. Chez les enfants ou les adultes non immunisés et traités par corticostéroïdes, la varicelle et la rougeole peuvent présenter une évolution plus sévère et fatale. Chez les enfants ou les adultes n'ayant pas eu ces maladies, il faut particulièrement veiller à éviter une exposition. Chez les patients exposés, il faut instaurer immédiatement un traitement médical. En cas d'exposition à la rougeole, un traitement prophylactique par immunoglobulines (Ig) intramusculaires peut s'avérer indiqué. En cas d'exposition à la varicelle, un traitement prophylactique par immunoglobulines anti-varicelle et zona (VZIG) peut s'avérer indiqué. En cas de survenue d'une varicelle, il faut envisager un traitement par médicaments antiviraux.
- **Troubles visuels.** 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.
- **Crise liée à la présence de phéochromocytome.** La survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome, dont l'issue peut être fatale, a été rapportée après administration de corticoïdes systémiques. Les corticoïdes ne doivent être administrés aux patients chez lesquels un phéochromocytome est suspecté ou identifié qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.
- En cas d'utilisation de glucocorticoïdes systémiques chez des patients ayant les affections suivantes, il faut accorder une attention particulière au patient et effectuer un contrôle régulier:
 - ☐ Ostéoporose (les femmes ménopausées présentent un risque particulier);
 - ☐ Hypertension ou insuffisance cardiaque congestive;
 - ☐ Troubles affectifs sévères ou antécédents de ces troubles (particulièrement en cas d'antécédents de psychoses associées à l'administration de stéroïdes);
 - ☐ Diabète sucré (ou antécédents familiaux de diabète);
 - ☐ Antécédents de tuberculose;
 - ☐ Glaucome (ou antécédents de glaucome);
 - ☐ Antécédents de myopathie induite par l'administration de glucocorticoïdes;
 - ☐ Troubles de la fonction hépatique;
 - ☐ Insuffisance rénale;
 - ☐ Epilepsie;
 - ☐ Ulcère peptique;
 - ☐ Infarctus du myocarde récent;
 - ☐ Herpes simplex oculaire;
 - ☐ Hypothyroïdie;
 - ☐ Amibiase ou strongyloïdose latente ou manifeste;
 - ☐ Colite ulcéreuse non spécifique s'il existe un risque de perforation, d'abcès ou d'autre infection pyogène.
- ☐ Chez les jeunes enfants, les jeunes et les adolescents, les glucocorticoïdes peuvent induire un ralentissement de la croissance pouvant s'avérer irréversible. Pour cette raison, il faut utiliser Aacidexam avec prudence chez les enfants. Chez les enfants plus encore que chez l'adulte, afin de prévenir une inhibition de la croissance, il faut tenter d'administrer une posologie en alternance.
- ☐ Chez les patients âgés, les effets indésirables généraux des glucocorticoïdes systémiques peuvent avoir des conséquences plus sévères, notamment en cas d'ostéoporose, d'hypertension, d'hypokaliémie, de diabète, d'une sensibilité aux infections et d'un amincissement de la peau. Une surveillance clinique étroite est nécessaire pour prévenir les réactions potentiellement fatales.

- Les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés pour le traitement de traumatisme crânio-cérébral ni d'accident vasculaire cérébral, parce que leur effet est douteux et qu'ils pourraient même être nocifs.
- L'administration prolongée et répétée de glucocorticoïdes dans des articulations supportant du poids peut mener à une dégénérescence ultérieure des articulations, probablement suite à une utilisation trop fréquente d'une articulation encore toujours affectée après le soulagement de la douleur ou d'autres symptômes. C'est pourquoi, on ne doit pas administrer plus de 5 injections par articulation à un patient pendant toute sa vie.
- Après une thérapie prolongée, l'arrêt du traitement par corticostéroïdes peut causer la survenue d'un syndrome de sevrage aux corticostéroïdes s'accompagnant d'une fièvre, de myalgies, d'arthralgies et d'une sensation de malaise. Ce syndrome peut même survenir en l'absence de signes d'insuffisance cortico-surrénale.
- Les corticostéroïdes peuvent aggraver une infection fongique systémique et il ne faut donc pas les utiliser en présence de ces infections.
- L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut donner lieu à la survenue de cataractes sous-capsulaires et d'un glaucome avec atteinte éventuelle du nerf optique. Elle peut aussi favoriser l'apparition d'infections oculaires secondaires dues à des champignons ou à des virus.
- Les résultats d'une étude randomisée contrôlée par placebo ont indiqué une mortalité plus élevée si le traitement par méthylprednisolone n'était instauré que deux semaines après le début du SDRA. Le traitement d'un SDRA par des corticostéroïdes doit donc être instauré au plus tard dans les deux semaines suivant le début du SDRA (voir également rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).
- Nouveau-nés prématurés : « Les données disponibles suggèrent des événements indésirables à long terme au niveau du neurodéveloppement après un traitement précoce (< 96 heures) de nourrissons prématurés souffrant d'une pneumopathie chronique à des doses initiales de 0,25 mg/kg deux fois par jour. »
- **Cardiomyopathie hypertrophique.** Une cardiomyopathie hypertrophique a été rapportée après une administration systémique de corticostéroïdes incluant de la dexaméthasone à des nourrissons prématurés. Dans la majorité des cas signalés, cette situation était réversible à l'arrêt du traitement. Chez les nourrissons prématurés traités par dexaméthasone systémique, une évaluation diagnostique et une surveillance de la fonction et de la structure cardiaques doivent être réalisées (voir rubrique 4.8).
- La solution injectable de Acidexam contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'elle est essentiellement "sans sodium".
- Le traitement systémique par corticostéroïdes ne doit pas être arrêté chez les patients déjà sous corticothérapie systémique (orale) pour d'autres raisons (p. ex. patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive) mais ne nécessitant pas une oxygénothérapie.

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

- Les patients traités simultanément par glucocorticoïdes et un des médicaments suivants doivent faire l'objet d'une surveillance très stricte:
 - diurétiques thiazidiques et/ou glycosides cardiotoniques en raison de l'augmentation éventuelle de l'élimination du potassium. Ce risque est surtout présent chez les patients qui utilisent des glycosides cardiotoniques parce que l'hypokaliémie augmente la toxicité de ces médicaments;
 - antidiabétiques, parce que les glucocorticoïdes peuvent réduire la tolérance au glucose et ainsi augmenter les besoins en hypoglycémifiants;
 - les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, parce que la fréquence et la gravité des ulcères gastro-intestinaux peuvent être augmentées;
 - les anticoagulants oraux, parce que les glucocorticoïdes peuvent modifier les besoins en ces médicaments.
- L'efficacité des glucocorticoïdes peut être diminuée en cas d'administration simultanée de

médicaments activant les systèmes enzymatiques hépatiques tels la rifampicine, l'éphédrine, les barbituriques, la phénytoïne et la primidone.

- La diminution de la posologie de glucocorticoïdes administrés dans le cadre d'une thérapie de longue durée à des patients prenant en même temps des salicylés doit se faire avec prudence parce qu'il peut se produire une intoxication aux salicylés.
- Chez les patients recevant simultanément de l'amphotéricine B, on sera attentif aux troubles éventuels du bilan électrolytique et aux signes de dysfonctionnement cardiaque.
- Pendant une corticothérapie, on ne doit de préférence pas faire de vaccinations en raison de l'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes.
- 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.
- La dexaméthasone est un inducteur modéré du CYP 3A4. L'administration concomitante de dexaméthasone avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP 3A4 (par ex. indinavir ou érythromycine) peut augmenter leur clairance, entraînant ainsi une diminution des concentrations plasmatiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte pour évaluer son éventuelle toxicité. Sa toxicité a été prouvée chez l'animal.

L'administration de corticostéroïdes à des animaux femelles gravides peut causer des anomalies dans le développement fœtal, y compris des fentes palatines, un retard de croissance intra-utérine et des effets sur la croissance et le développement du cerveau. Il n'y a pas de données indiquant que les corticostéroïdes résultent en une incidence accrue de malformations congénitales, telles que la fente palatine/le bec-de-lièvre chez l'être humain. Voir aussi la section 5.3 du RCP.

Un enfant dont la mère a reçu des doses importantes de glucocorticoïdes au cours de sa grossesse doit être étroitement surveillé afin de découvrir d'éventuels symptômes d'insuffisance cortico-surrénale. Même en cas de grossesse, on ne peut pas interrompre brutalement un traitement chronique.

Les femmes ayant reçu des corticostéroïdes pendant leur grossesse, doivent, pendant et après les douleurs et pendant l'accouchement, être contrôlées pour une éventuelle insuffisance cortico-surrénale due au stress causé par la naissance.

Les études ont montré un risque accru d'hypoglycémie néonatale à la suite de l'administration de corticostéroïdes, y compris de dexaméthasone, pendant une courte période chez des femmes à risque d'accouchement prématuré tardif.

Allaitement

Les glucocorticoïdes sont excrétés en très faibles quantités dans le lait maternel; on ne sait cependant pas dans quelle mesure ils pourraient être toxiques pour l'enfant. On recommandera aux mères recevant des doses pharmacologiques de corticostéroïdes d'interrompre l'allaitement.

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

Un traitement de longue durée ou à une posologie élevée peut provoquer des effets centraux et des troubles de la vision et la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut, par conséquent, être influencée négativement.

4.8 Effets indésirables

Il ne s'agit pas tant d'effets indésirables ou de complications, mais d'effets inhérents à la corticothérapie qui sont indésirables.

La fréquence des effets indésirables présentés dans les tableaux ci-dessous est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de système/ d'organe	Effets indésirables	
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	☐ Infections chez les patients immunodéprimés ☐ Evolution défavorable des infections ☐ Septicémie ☐ Réactivation d'une tuberculose latente ☐ Infections occultes
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	☐ Leucocytose
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	☐ Hypersensibilité ou réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	☐ Inhibition du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (avec risque d'insuffisance corticosurrénale en cas d'exposition du patient au stress) ☐ Syndrome de Cushing
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	☐ Rétention de sodium ☐ Rétention de liquide ☐ Hypokaliémie ☐ Alcalose hypokaliémique ☐ Adiposité centripète (visage, tronc) ☐ Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	☐ Modifications de l'humeur : euphorie, dépression, anxiété ☐ Insomnie ☐ Psychoses
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	☐ Augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire (pseudotumeur cérébrale), surtout chez les enfants pendant ou juste après un arrêt rapide du traitement ☐ Aggravation de l'épilepsie ☐ Convulsions ☐ Céphalées
Affections oculaires	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	☐ Cataracte postérieure sous-capsulaire ☐ Exophtalmie ☐ Chorioretinopathie ☐ Vision floue (voir rubrique 4.4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée	☐ Vertiges
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	☐ Insuffisance cardiaque chez les patients prédisposés ☐ Cardiomyopathie hypertrophique chez les

		nourrissons prématurés (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	☐ Hypertension ☐ Thrombo-embolie
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	☐ Ulcère gastrique (avec risque accru d'hémorragie et de perforation occulte) ☐ Oesophagite ☐ Pancréatite ☐ Nausées ☐ Ballonnement abdominal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	☐ Erythème du visage ☐ Acné ☐ Pétéchies ☐ Ecchymoses ☐ Urticaire ☐ Œdème angioneurotique ☐ Transpiration accrue ☐ Inhibition de la réaction cutanée lors des tests cutanés ☐ Hirsutisme
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	☐ Faiblesse musculaire ☐ Atrophie musculaire ☐ Myopathie induite par des stéroïdes ☐ Ostéoporose (avec risque de fractures de compression des vertèbres et de fractures pathologiques des os longs) ☐ Inhibition de la croissance chez les enfants et les adolescents
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	☐ Troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	☐ Troubles de la cicatrisation
Investigations	Fréquence indéterminée	☐ Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone ☐ Augmentation de la pression intra-oculaire (risque de glaucome) ☐ Balance azotée négative

Après des injections locales on peut observer les effets indésirables suivants:

Classes de système/ d'organe	Effets indésirables	
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	☐ Abscess stérile ☐ Infection au site d'administration
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	☐ Réactions allergiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	☐ Atrophie cutanée et sous-cutanée (risque de saignements sous-cutanés)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	☐ Après injection intra-articulaire répétée, il peut se produire une destruction indolore de l'articulation comme dans l'arthropathie de Charcot.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	☐ Rougeur au site de l'injection
---	------------------------	---

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@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

Des études sur animaux ont montré que la toxicité aiguë de la dexaméthasone est très faible. On ne connaît pas de symptômes d'un surdosage aigu par voie parentérale.

En cas de surdosage chronique, on verra apparaître un syndrome de Cushing.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: glucocorticoïdes; code ATC: H02AB02.

La dexaméthasone est un glucocorticoïde synthétique (9- α -fluoro-16- α -méthylprednisolone) principalement utilisé pour ses puissantes propriétés anti-inflammatoires.

L'activité anti-inflammatoire de la dexaméthasone est environ 25 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone et 7 fois supérieure à celle de la prednisolone.

La dexaméthasone a surtout une action glucocorticoïde. Elle a un effet très faible sur la rétention hydrosodée (son effet minéralocorticoïde est $\pm$ 100 fois moindre que celui de la désoxycorticostérone). Cette influence ne se manifeste que rarement aux doses thérapeutiques usuelles.

Propriétés anti-inflammatoires

La dexaméthasone supprime ou prévient le développement de chaleur, la rougeur et le gonflement caractéristiques de l'inflammation.

On ne connaît pas encore avec précision les mécanismes de son action, mais, elle se manifeste lors d'inflammations d'origines diverses (infectieuse, mécanique, hypersensibilité de type allergique) qu'elle soit administrée par voie topique ou systémique. Il faut également noter que cette action est essentiellement symptomatique et qu'elle n'inhibe pas le processus fondamental - l'infection, par exemple.

Propriétés endocriniennes

Comme tous les glucocorticoïdes, la dexaméthasone peut être utilisée dans le traitement de l'insuffisance corticosurrénale primaire ou secondaire. La plupart du temps, il est nécessaire de lui associer un minéralocorticoïde.

Propriétés métaboliques

Les glucocorticoïdes stimulent le métabolisme des protéines. Les acides aminés libérés sont transformés en glucose et en glycogène au niveau du foie via le processus de néoglucogenèse. L'absorption du glucose dans les tissus périphériques diminue, ce qui peut provoquer une hyperglycémie et une glycosurie, surtout chez les patients prédisposés au diabète.

Les glucocorticoïdes ont une action lipolytique. Cette lipolyse se manifeste principalement au niveau des membres. Ils ont également une action lipogène qui se manifeste au niveau du tronc, du cou et de la tête. Il en résulte donc une redistribution de la masse adipeuse.

Propriétés immunosuppressives

Les corticostéroïdes inhibent les processus de défense immunologique puisqu'ils diminuent la production d'anticorps en agissant sur le tissu lymphoïde. (Cela se traduit entre autres par une réduction du nombre des lymphocytes plasmatiques et une diminution du tissu lymphoïde).

L'étude RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ est une étude de plateforme adaptative, initiée par investigateur, à randomisation individuelle, contrôlée et réalisée en ouvert pour évaluer les effets des traitements potentiels chez des patients hospitalisés atteints de la COVID-19.

L'étude a été conduite dans 176 centres hospitaliers au Royaume-Uni.

Au total, 6 425 patients ont été randomisés pour recevoir la dexaméthasone (2 104 patients) ou uniquement les soins standards (4 321 patients). Chez 89 % des patients, l'infection à SARS-CoV-2 était confirmée par un test de laboratoire.

Au moment de la randomisation, 16 % des patients étaient sous ventilation mécanique invasive ou sous oxygénation par membrane extracorporelle, 60 % étaient uniquement sous oxygène (avec ou sans ventilation non invasive), et 24 % ne recevaient aucun de ces traitements.

L'âge moyen des patients était de $66,1 \pm 15,7$ ans. Trente-six (36) % des patients étaient de sexe féminin. Vingt-quatre (24) % des patients avaient des antécédents de diabète, 27 % de maladie cardiaque et 21 % de maladie pulmonaire chronique.

Critère d'évaluation primaire

La mortalité à 28 jours était significativement plus faible dans le groupe « dexaméthasone » que dans le groupe « soins standards », avec des décès survenus respectivement dans les deux groupes chez 482 sur 2 104 patients (22,9 %) et 1 110 sur 4 321 patients (25,7 %) (risque relatif = 0,83 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : [0,75 ; 0,93] ; $P < 0,001$).

L'incidence des décès était plus faible dans le groupe « dexaméthasone » que dans le groupe « soins standards » chez les patients sous ventilation mécanique invasive (29,3 % contre 41,4 % ; risque relatif = 0,64 ; IC à 95 % : [0,51 ; 0,81]) et chez les patients recevant une oxygénothérapie sans ventilation mécanique invasive (23,3 % contre 26,2 % ; risque relatif = 0,82 ; IC à 95 % : [0,72 ; 0,94]).

Aucun effet significatif de la dexaméthasone n'a été observé dans le groupe des patients ne recevant aucune assistance respiratoire au moment de la randomisation (17,8 % contre 14,0 % ; risque relatif = 1,19 ; IC à 95 % : [0,91 ; 1,55]).

Critères d'évaluation secondaires

Chez les patients du groupe « dexaméthasone », la durée de l'hospitalisation était plus courte que chez les patients du groupe « soins standards » (durée médiane de 12 jours contre 13 jours) et la probabilité de sortir de l'hôpital en vie dans les 28 jours était plus élevée (risque relatif = 1,10 ; IC à 95 % : [1,03 ; 1,17]).

Comme pour le critère d'évaluation primaire, l'effet le plus significatif en termes de sortie de l'hôpital en vie dans les 28 jours a été observé chez les patients qui étaient sous ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation (risque relatif = 1,48 ; IC à 95 % : [1,16 ; 1,90]), puis chez les patients uniquement sous oxygène (risque relatif = 1,15 ; IC à 95 % : [1,06 ; 1,24]), alors qu'aucun effet bénéfique n'a été observé chez les patients qui ne recevaient pas d'oxygène (risque relatif = 0,96 ; IC à 95 % : [0,85 ; 1,08]).

Résultats	Dexaméthasone (N = 2 104)	Soins standards (N = 4 321)	Risque relatif (IC à 95 %) *
<i>Nombre/nombre total de patients (%)</i>			
Critère d'évaluation primaire			
Mortalité à 28 jours	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Critères d'évaluation secondaires			
Sortie de l'hôpital dans les 28 jours	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Ventilation mécanique invasive ou décès †	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Ventilation mécanique invasive	102/1.780 (5,7)	285/3.638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Décès	387/1.780 (21,7)	827/3.638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Les risques relatifs ont été ajustés sur l'âge pour les critères d'évaluation « mortalité à 28 jours » et « sortie de l'hôpital ». Les risques relatifs ont été ajustés sur l'âge pour le critère d'évaluation « ventilation mécanique invasive ou décès » et ses sous-composantes.

† Les patients qui étaient sous ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation ont été exclus de cette catégorie

¹ www.recoverytrial.net

Sécurité

Quatre effets indésirables graves (EIG) associés au traitement de l'étude ont été observés : deux EIG d'hyperglycémie, un EIG de psychose induite par les stéroïdes et un EIG d'hémorragie gastro-intestinale haute. Tous ces événements se sont résolus.

Analyses en sous-groupes

Effets de l'administration de DEXAMÉTHASONE sur la mortalité à 28 jours, en fonction de l'âge et de l'assistance respiratoire reçue au moment de la randomisation²

	Dexaméthasone	Soins standards	RR (IC à 95 %)
Pas d'oxygène ($\chi^2 = 0,70$; $p=0,40$)			
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)	1,31 (0,60-2,83)
>70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)	1,46 (0,88-2,45)
>80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)	1,06 (0,76-1,49)
Sous-total	89/501 (17,8%)	145/1.034 (14,0%)	1,19 (0,91-1,55)
Uniquement sous oxygène ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$)			
<70	53/675 (7,9%)	193/1.473 (13,1%)	0,58 (0,43-0,78)
>70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)	0,98 (0,77-1,25)
>80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)	0,85 (0,70-1,04)
Sous-total	298/1.279 (23,3%)	682/2.604 (26,2%)	0,82 (0,72-0,94)
Ventilation mécanique ($\chi^2= 0,28$; $p=0,60$)			
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)	0,61 (0,46-0,81)
>70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)	0,85 (0,53-1,34)
>80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)	0,39 (0,10-1,47)
Sous-total	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)	0,64 (0,51-0,81)
Total des participants	482/2.104 (22,9%)	1110/4.321 (25,7%)	0,83 (0,75-0,93)
			$p<0,001$

Supériorité de la
dexaméthasone

Supériorité des
soins standards

Effets de l'administration de DEXAMÉTHASONE sur la mortalité à 28 jours, en fonction de l'assistance respiratoire reçue au moment de la randomisation et des antécédents de maladie chronique³

	Dexaméthasone	Soins standards	RR (IC à 95 %)
Pas d'oxygène ($\chi^2= 0,08$; $p=0,78$)			
Maladie antérieure	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)	1,22 (0,86-1,76)
Aucune maladie antérieure	24/166 (12,6%)	45/436 (10,3%)	1,12 (0,68-1,83)
Sous-total	89/501 (17,8%)	145/1.034 (14,0%)	1,19 (0,91-1,55)
Uniquement sous oxygène ($\chi^2=0,15$)			
Maladie antérieure	221/702 (31,5%)	481/1.473 (32,7%)	0,68 (0,45-1,03)
Aucune maladie antérieure	77/577 (13,3%)	201/1.131 (17,6%)	0,70 (0,49-1,01)
Sous-total	298/1.279 (23,3%)	682/2.604 (26,2%)	0,62 (0,52-0,74)
Ventilation mécanique ($\chi^2=0,52$; $p=0,22$)			
Maladie antérieure	51/1.159 (32,1%)	150/346 (43,4%)	0,75 (0,54-1,02)
Aucune maladie antérieure	44/165 (26,7%)	133/337 (39,5%)	0,56 (0,40-0,78)
Sous-total	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)	0,64 (0,51-0,81)
Total des participants	462/2.104 (22,9%)	1110/4.321 (25,7%)	0,63 (0,55-0,73)
			$p<0,001$

Supériorité de la
dexaméthasone

Supériorité d
soins standa

^{2, 3} (source: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration d'Acidexam, la dexaméthasone phosphate sodique est rapidement hydrolysée en dexaméthasone.

La dexaméthasone est à 68% liée aux protéines plasmatiques.

Sa demi-vie plasmatique est d'environ 200 minutes chez l'homme et de 140 minutes chez la femme. Cette différence s'explique par les volumes de distribution différents. Pour les deux sexes, la clairance plasmatique totale est de 3,7 ml/min/kg. La demi-vie biologique est de 3654 heures.

Les corticostéroïdes sont principalement métabolisés au niveau du foie, bien qu'il y ait également une certaine métabolisation rénale. La plupart des métabolites de la dexaméthasone semblent être des dérivés polaires non-conjugués dont on ne connaît pas encore précisément la structure. 2,6 % du produit sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée.

Après administration locale, par exemple en sous-cutané, en intra-articulaire et péri-articulaire, une certaine absorption dans la circulation systémique est toujours possible.

Il n'existe pas de rapport direct entre les concentrations plasmatiques et l'effet thérapeutique parce que l'action glucocorticoïde ne se manifeste qu'après la synthèse des protéines (entre autres, des enzymes) dans les tissus sensibles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rat, la souris, le hamster, le lapin, le chien et les primates, on observe une fente palatine; on ne l'observe ni chez le cheval ni chez le mouton. Ces anomalies s'accompagnaient parfois de malformations du système nerveux central et du cœur. Chez les primates, on a observé une atteinte cérébrale suite à une exposition anténatale. De plus, la croissance intra-utérine peut être retardée. On observait ces symptômes en cas d'utilisation de fortes doses.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique, glycérol, hydroxyde de sodium ou acide phosphorique concentré, jusqu'à pH 7,3-7,7 et eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Compatibilité avec les solutions pour perfusion:

Acidexam conserve son activité pendant au moins 24 heures (à température ambiante et à la lumière) après dilution au moyen d'une des solutions pour perfusion suivantes:

- NaCl à 0,9 % ;
- glucose anhydre à 5 % ;
- sucre inverti à 10 % ;
- sorbitol à 5 % ;
- solution de Ringer ;
- solution de Hartmann (lactate de Ringer) ;
- Rhéomacrodex ;
- Isodex ;
- Haemaccel.

Acidexam peut être directement injecté dans le système de perfusion sans que n'apparaisse de précipité.

L'injection directe dans le système de perfusion est également possible avec les solutions pour perfusion suivantes (leur stabilité pendant 24 heures n'a cependant pas été étudiée):

- mannitol à 10 % ;
- Vamin N.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage de 1, 3 et 10 flacons en verre incolore de 1 ml contenant 5 mg de dexaméthasone phosphate sodique correspondant à 3,8 mg de dexaméthasone base.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

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

BE 080026

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

Date de première autorisation: 01 novembre 1966.
Date de dernier renouvellement: 16 juin 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2022

Date d'approbation du texte : 11/2022