

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dexaméthasone Accord 4 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 1 ml de solution injectable/pour perfusion contient 4,0 mg de phosphate de dexaméthasone (sous forme de phosphate sodique de dexaméthasone).

Chaque 2 ml de solution injectable/pour perfusion contient 8,0 mg de phosphate de dexaméthasone (sous forme de phosphate sodique de dexaméthasone).

Chaque 5 ml de solution injectable/pour perfusion contient 20,0 mg de phosphate de dexaméthasone (sous forme de phosphate sodique de dexaméthasone).

Excipients à effet notoire

Sodium : Chaque 1 ml de solution injectable/pour perfusion contient 1,4 mg de sodium.

Chaque flacon de 1 ml de solution injectable/pour perfusion contient 1,4 mg de sodium.

Chaque flacon de 2 ml de solution injectable/pour perfusion contient 2,8 mg de sodium.

Chaque flacon de 5 ml de solution injectable/pour perfusion contient 6,8 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

Solution limpide et incolore

pH : 7,00 – 8,50

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Usage systémique

Administration intraveineuse ou intramusculaire

L'administration systémique de Dexaméthasone Accord par injection intraveineuse ou intramusculaire est recommandée pour traiter les affections suivantes lorsqu'un traitement par voie orale s'avère impossible ou indésirable :

- œdème cérébral provoqué par une tumeur au cerveau, des interventions neurochirurgicales, un abcès cérébral ou une méningite bactérienne ;
- choc post-traumatique et prévention du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) post-traumatique ;
- maladie du coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et adolescents (âgés d'au moins 12 ans et dont le poids est égal ou supérieur à 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie ;
- choc anaphylactique (après une injection initiale d'épinéphrine) ;
- crise d'asthme aiguë sévère ;
- traitement parentéral initial de maladies cutanées sévères, aiguës et généralisées, telles que l'érythrodermie, le pemphigus vulgaire et l'eczéma aigu ;

- traitement parentéral initial de maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique (en particulier les atteintes viscérales) ;
- polyarthrite rhumatoïde active évoluant de manière sévère, p. ex., formes de la maladie se détériorant rapidement et/ou présentant des manifestations extra-articulaires ;
- maladies infectieuses graves présentant des états toxiques (p. ex., tuberculose, typhus, brucellose), uniquement avec traitement anti-infectieux adapté ;
- traitement palliatif de tumeurs malignes ;
- prophylaxie et traitement des vomissements post-opératoires ou provoqués par l'administration de cytostatiques dans le contexte d'un traitement antiémétique.

Administration sous-cutanée

- Traitement palliatif de tumeurs malignes, prévention et traitement des nausées et vomissements chimio-induits (NVCi).

Chez les patients en soins palliatifs recevant des corticoïdes pour le traitement de symptômes tels que l'épuisement, l'anorexie, les nausées et vomissements réfractaires, ou pour l'analgésie par adjuvant et le traitement d'une compression médullaire ou d'une hypertension intracrânienne, Dexaméthasone Accord peut être administré par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.2) plutôt que par voie orale lorsqu'il n'est plus possible ou acceptable d'employer cette dernière méthode.

Administration locale

- Injections intra-articulaires et péri-articulaires pour traiter une inflammation persistante au niveau d'une ou de plusieurs articulations après un traitement général d'une maladie articulaire inflammatoire chronique, d'une arthrose activée ou de formes aiguës de périarthrite scapulo-humérale.
- Traitement par infiltration (lorsque strictement indiqué) de la ténosynovite et de la bursite non bactériennes, de la périarthrite et de la tendinopathie d'insertion.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée au cas par cas, en fonction de la maladie, de la sévérité de cette dernière et de la réponse au traitement de chaque patient. En général, il convient d'utiliser des doses initiales relativement élevées, la prise en charge d'affections sévères aiguës nécessitant des doses significativement plus importantes par rapport au traitement de maladies chroniques.

Les schémas posologiques suivants sont recommandés :

Usage systémique

Administration intraveineuse ou intramusculaire

Adultes

- *Œdème cérébral*

Commencer par 8-10 mg (80 mg maximum) par voie IV, puis 16-24 mg (48 mg maximum)/jour par voie IV en 3-4 (6) doses individuelles administrées sur 4-8 jours. Une administration à long terme de Dexaméthasone Accord à des doses plus faibles peut s'avérer nécessaire pendant une radiothérapie et dans le cadre du traitement traditionnel des tumeurs cérébrales inopérables.

Œdème cérébral dû à une méningite bactérienne : 0,15 mg/kg de poids corporel, toutes les 6 heures pendant 4 jours.

- *Choc post-traumatique et prévention du SDRA post-traumatique*

Commencer par 40-100 mg par voie IV, et répéter après 12 heures. Alternativement, administrer 16-40 mg toutes les 6 heures pendant 2-3 jours.

- *Traitement de la COVID-19*

6 mg par voie IV une fois par jour pendant jusqu'à 10 jours. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la réponse clinique et des besoins individuels de chaque patient. Sujets âgés, en insuffisance rénale ou hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

- *Choc anaphylactique*

40-100 mg par voie IV après une injection intraveineuse initiale d'épinéphrine. La dose peut être répétée, si nécessaire.

- *Crise d'asthme aiguë sévère*

8-20 mg par voie IV aussi tôt que possible. L'injection peut être répétée, si nécessaire, à une posologie de 8 mg toutes les 4 heures. De l'aminophylline peut également être administrée par voie intraveineuse.

- *Maladies cutanées aiguës*

Doses quotidiennes de 8-40 mg par voie IV, pouvant aller jusqu'à 100 mg dans certains cas particuliers, suivies d'un traitement oral par doses décroissantes.

- Phase active d'une *maladie rhumatismale systémique* telle que le *lupus érythémateux systémique*

Doses quotidiennes de 6-16 mg.

- *Polyarthrite rhumatoïde active évoluant de manière sévère*

Doses quotidiennes de 12-16 mg pour la prise en charge d'une maladie en progression rapide. Il est recommandé d'utiliser des doses quotidiennes de 6-12 mg en cas de manifestations extra-articulaires.

- *Maladies infectieuses graves* présentant des états toxiques (p. ex., tuberculose, typhus), uniquement en association avec un traitement anti-infectieux

Doses quotidiennes de 4-20 mg par voie IV Dans certains cas (p. ex., en présence de typhus), commencer par une dose allant jusqu'à 200 mg.

- *Traitement palliatif de tumeurs malignes*

Commencer par 8-16 mg/jour. En cas de traitement plus long, utiliser 4-12 mg/jour.

- *Prophylaxie et traitement des vomissements provoqués par l'administration de cytostatiques dans le contexte d'un traitement antiémétique*

10-20 mg par voie IV avant d'entamer la chimiothérapie, puis, au besoin, 4-8 mg 2 à 3 fois par jour pendant 1-3 jours (chimiothérapie émétogénique modérée) ou jusqu'à 6 jours (chimiothérapie émétogénique élevée).

- *Prophylaxie et traitement des vomissements post-opératoires*

Doses individuelles de 8-20 mg par voie IV avant le début de l'opération chirurgicale.

Administration sous-cutanée

- *Traitement palliatif de tumeurs malignes, prévention et traitement des nausées et vomissements chimio-induits (NPCI)*

En soins palliatifs, Dexamethasone Accord peut être administré par injection sous-cutanée ou par perfusion sous-cutanée continue (PSCC). Les doses sont généralement comprises entre 4,8 mg et 19,3 mg et sont administrées sur 24 heures. Elles doivent correspondre aux recommandations cliniques locales et être titrées en fonction de la réponse au traitement.

Population pédiatrique

- *Œdème cérébral* dû à une méningite bactérienne

0,4 mg/kg de poids corporel de l'enfant, toutes les 12 heures pendant 2 jours, à commencer avant la première administration d'antibiotiques.

- *Choc post-traumatique et prévention du SDRA post-traumatique*

Commencer par 40 mg par voie IV chez l'enfant, et répéter après 12 heures.

- *Traitement de la COVID-19*

Il est recommandé de donner aux adolescents de 12 ans et plus une dose quotidienne de 6 mg par voie IV pendant jusqu'à 10 jours. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la réponse clinique et des besoins individuels de chaque patient.

- *Choc anaphylactique*

40 mg par voie IV chez l'enfant après une injection intraveineuse initiale d'épinéphrine. La dose peut être répétée, si nécessaire.

- *Crise d'asthme aiguë sévère*

0,15-0,3 mg/kg de poids corporel par voie IV ou 1,2 mg/kg de poids corporel en bolus, suivi de 0,3 mg/kg toutes les 4 à 6 heures. De l'aminophylline peut également être administrée par voie intraveineuse.

- *Prophylaxie et traitement des vomissements post-opératoires*

0,15-0,5 mg/kg de poids corporel chez l'enfant de plus de 2 ans, la dose maximale étant de 16 mg. Il est généralement déconseillé d'utiliser Dexamethasone Accord chez les nouveau-nés à terme ou prématurés (voir rubriques 2 et 4.4).

La durée du traitement dépend de la réponse clinique et des besoins individuels de chaque patient. Sujets âgés, en insuffisance rénale ou hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Usage local

La dose habituelle recommandée pour une infiltration locale ou une administration intra-articulaire est de 4-8 mg. En cas d'injection dans une petite articulation, une dose plus faible, correspondant à 2 mg de phosphate de dexaméthasone, est suffisante.

Mode d'administration

La durée d'administration dépend de l'indication.

Dexamethasone Accord n'a pas besoin d'être dilué ou mélangé avant son administration.

Injection ou infiltration intraveineuse, intramusculaire ou intra-articulaire.

Alternativement, Dexamethasone Accord peut être mélangé, sans perdre en activité, à 0,9 % de chlorure de sodium, à 5 % de glucose ou à la solution Ringer, et administré sous forme de perfusion intraveineuse :

- continue, intermittente ou au micro goutte-à-goutte chez l'adulte ;
- sur une période de 15 à 20 minutes chez l'enfant.

En soins palliatifs, Dexaméthasone Accord peut être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et administré par perfusion sous-cutanée continue (PSCC).

Les mélanges pour perfusion doivent être utilisés dans un délai de 24 heures et les techniques aseptiques habituelles applicables aux injections doivent être respectées.

L'injection intra-articulaire doit être effectuée dans des conditions strictes d'asepsie. En général, le recours à une seule injection intra-articulaire suffit à soulager les symptômes. Si, néanmoins, une injection supplémentaire est jugée nécessaire, celle-ci doit être réalisée après un délai minimal de 3-4 semaines. Le nombre d'injections par articulation doit se limiter à 3-4. Notez qu'après chaque injection subséquente, un examen médical de l'articulation est indiqué.

L'infiltration locale doit être exécutée dans des conditions rigoureuses d'asepsie et doit cibler la région la plus douloureuse ou les zones d'insertion des tendons. Il faut bien veiller à ne pas injecter directement dans le tendon. L'administration à courts intervalles doit être évitée.

Si un traitement individuel nécessite des doses élevées du produit, il convient d'envisager le recours à des médicaments à base de dexaméthasone dont l'intensité ou les volumes sont supérieurs.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection fongique systémique, infection systémique sauf en cas d'utilisation d'un traitement anti-infectieux spécifique.
- Concernant les injections intra-articulaires locales : infection au niveau ou à proximité de l'articulation sous traitement, arthrite bactérienne, articulations instables, troubles hémorragiques (spontanés ou dus aux anticoagulants), calcification péri-articulaire, nécrose osseuse avasculaire, rupture tendineuse, articulation de Charcot.
- Concernant le traitement par infiltration locale : présence d'une infection au site d'administration qui n'a pas été soignée au préalable par un traitement anti-infectieux.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques graves ont été observées chez certains patients après l'administration de phosphate de dexaméthasone, caractérisées notamment par une défaillance circulatoire, un arrêt cardiaque, des arythmies, des bronchospasmes et/ou une élévation ou une baisse de la tension artérielle.

Risque d'infections bactériennes, virales, fongiques, parasitaires et opportunistes

En raison de son effet immunosupresseur, le traitement par phosphate de dexaméthasone peut conduire à une augmentation du risque d'infections bactériennes, virales, parasitaires, opportunistes et fongiques. Le traitement peut masquer les symptômes d'une infection existante ou débutante, et en entraver le diagnostic. Des infections latentes, telles que la tuberculose ou l'hépatite B peuvent être réactivées.

Si des situations inhabituellement angoissantes ou marquées par un stress physique (accident, chirurgie, accouchement, etc.) surviennent pendant le traitement par le phosphate de dexaméthasone, il pourrait être nécessaire d'augmenter temporairement la posologie.

COVID-19

Il ne faut pas arrêter les corticoïdes systémiques chez les patients déjà sous traitement par corticoïdes (oraux) systémiques pour d'autres raisons (p. ex., les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive) et ne nécessitant pas d'oxygénothérapie.

Cardiomyopathie hypertrophique

Des cas de cardiomyopathie hypertrophique ont été signalés après l'administration systémique de corticoïdes, dont la dexaméthasone, chez des nourrissons nés prématurément. Dans la majorité des cas rapportés, cet effet était réversible en arrêtant le traitement. Chez les prématurés traités par dexaméthasone systémique, il convient de procéder à une évaluation du diagnostic et à un suivi de la fonction et de la structure cardiaque (rubrique 4.8).

Crise de phéochromocytome

Des crises liées à la présence de phéochromocytome, qui peuvent être fatales, ont été signalées après l'administration de corticoïdes systémiques. Les corticoïdes ne doivent être administrés aux patients présentant un phéochromocytome suspecté ou avéré qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.

Précautions particulières :

Le traitement par phosphate de dexaméthasone doit uniquement être envisagé en cas de stricte nécessité et en association avec un autre traitement anti-infectieux ciblé, dans les maladies et situations suivantes :

- infections virales aiguës (hépatite B, infections à l'herpès zoster [zona], infections à l'herpès simplex, varicelle, kératite herpétique) ;
- hépatite active chronique Ag HBs positive ;
- environ 8 semaines avant et jusqu'à 2 semaines après l'immunisation par des vaccins vivants ;
- infections fongiques systémiques ;
- parasitoses (p. ex., causées par un nématode) ;
- Chez les patients présentant une strongyloïdose (infection due à un nématode) suspectée ou confirmée, les glucocorticoïdes peuvent conduire à l'activation et à la multiplication massive de ces parasites ;
- poliomyélite ;
- lymphadénite après la vaccination par le BCG ;
- infections bactériennes aiguës et chroniques ;
- chez les patients ayant des antécédents de tuberculose, utiliser uniquement sous protection tuberculostatique.

Le traitement par phosphate de dexaméthasone doit uniquement être envisagé en cas de stricte nécessité et en association avec un autre traitement spécifique, dans les maladies et situations suivantes :

- ulcères gastro-intestinaux ;
- ostéoporose ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- hypertension artérielle mal ou insuffisamment contrôlée ;
- diabète sucré mal ou insuffisamment contrôlé ;
- trouble psychiatrique (y compris manifestations antérieures de la maladie), dont tendances suicidaires : un suivi neurologique ou psychiatrique est recommandé ;
- glaucome à angle fermé et à angle ouvert : un suivi ophtalmique et un traitement anti-glaucome concomitant sont recommandés ;

- ulcérations cornéennes et lésions cornéennes : un suivi ophtalmique et un traitement concomitant sont recommandés.

Affections gastro-intestinales

Les signes d'irritation péritonéale après perforation gastro-intestinale peuvent être absents chez les patients recevant des doses élevées de glucocorticoïdes.

En raison du risque de perforation intestinale, le phosphate de dexaméthasone ne peut être utilisé qu'en cas de stricte nécessité et sous suivi attentif dans le cas des affections concomitantes suivantes :

- rectocolite hémorragique sévère avec menace de perforation, éventuellement sans irritation péritonéale ;
- diverticulite ;
- entéro-anastomose (immédiatement après l'opération).

Risque de troubles tendineux

Le risque de symptômes tendineux, de tendinite et de rupture tendineuse est accru lors de l'administration concomitante de fluoroquinolones et de glucocorticoïdes.

Myasthénie grave

Une *myasthénie grave* pré-existante peut initialement s'aggraver pendant le traitement par le phosphate de dexaméthasone.

Affections cardiovasculaires

En raison du risque de détérioration, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère doivent être étroitement surveillés.

L'utilisation de doses élevées de dexaméthasone peut engendrer une bradycardie.

Une surveillance régulière de la tension artérielle est nécessaire pendant le traitement par le phosphate de dexaméthasone, en particulier lors de l'administration de doses élevées et chez les patients souffrant d'hypertension mal contrôlée.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Au cours de l'expérience de post-commercialisation, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été signalé chez des patients présentant des tumeurs malignes hématologiques après l'utilisation de la dexaméthasone seule ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Les patients à haut risque de SLT, notamment ceux qui présentent un fort taux de prolifération, une charge tumorale élevée et une sensibilité accrue aux agents cytotoxiques, doivent être surveillés étroitement et faire l'objet de précautions appropriées.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou topique. Il convient d'envisager l'orientation vers un ophtalmologue des patients présentant une vision floue ou tout autre symptôme visuel, afin de rechercher les causes possibles. Celles-ci comprennent notamment une cataracte, un glaucome ou des affections plus rares, p. ex., une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), maladies ayant été rapportées après l'administration de corticoïdes par voie systémique ou topique.

Diabète

Lors du traitement par phosphate de dexaméthasone des patients diabétiques, il faut tenir compte des besoins accrus de ces derniers en insuline ou en antidiabétiques oraux.

Potassium

En cas d'utilisation de doses élevées de corticoïdes, il peut être nécessaire d'assurer un apport suffisant en potassium et de réduire l'apport diététique en sodium. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

Insuffisance corticosurrénalienne aiguë

L'arrêt brusque du phosphate de dexaméthasone après une administration de plus de 10 jours environ peut entraîner une exacerbation ou une rechute de la maladie sous-jacente et la survenue d'une insuffisance corticosurrénalienne aiguë/d'un syndrome de sevrage de la cortisone. Par conséquent, s'il est prévu d'interrompre le traitement, il convient de réduire lentement la dose.

Autres

Il est en principe possible d'immuniser les patients par des vaccins inactivés (tués). Cependant, il convient de noter que la réponse immunitaire et donc la vaccination peuvent être compromises sous traitement par des doses élevées de corticoïdes.

Le traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A, dont les produits contenant du cobicistat, pourrait augmenter le risque d'effets indésirables systémiques. Il faut donc éviter cette association à moins que le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Si tel est le cas, les patients concernés doivent être surveillés pour détecter la survenue de ces effets indésirables.

Certaines maladies virales (varicelle, rougeole) peuvent être très graves chez les patients traités aux glucocorticoïdes. Les patients immunodéprimés sans antécédents confirmés de varicelle ou de rougeole sont particulièrement à risque. Si ces patients entrent en contact avec des personnes atteintes de rougeole ou de varicelle pendant qu'ils sont traités par phosphate de dexaméthasone, ils devront, au besoin, entamer un traitement préventif.

L'administration intraveineuse doit se faire par injection lente sur une période de 2 à 3 minutes. Une administration trop rapide peut conduire à des effets indésirables momentanés et sans danger, tels que des picotements désagréables ou des paresthésies pouvant durer jusqu'à 3 minutes.

Le phosphate de dexaméthasone est destiné à une utilisation à court terme. Si ce médicament est administré sur une longue période, il faut tenir compte d'avertissements et de précautions supplémentaires, qui concernent les médicaments à base de glucocorticoïdes destinés à un usage prolongé.

Patients âgés

Étant donné que les patients âgés présentent un risque accru d'effets indésirables et d'ostéoporose, il convient d'examiner consciencieusement le rapport bénéfice/risque du traitement par le phosphate de dexaméthasone.

Enfants et adolescents

Le rapport bénéfice/risque du traitement par le phosphate de dexaméthasone chez les enfants en phase de croissance doit être examiné consciencieusement.

Nouveau-nés prématurés

Les données disponibles suggèrent des effets indésirables sur le développement neurologique à long terme après un traitement précoce (initié dans les premières 96 heures qui suivent la naissance) des nouveau-nés prématurés atteints de maladie pulmonaire chronique à une posologie initiale de 0,25 mg/kg deux fois par jour.

Après une administration locale, il faut tenir compte d'éventuels effets indésirables et interactions systémiques.

Administration intra-articulaire

L'administration intra-articulaire de glucocorticoïdes augmente le risque d'infections articulaires. L'utilisation à long terme et répétée de glucocorticoïdes dans les articulations portantes peut aggraver les lésions liées à l'usure. Il est possible qu'un soulagement de la douleur ou d'autres symptômes chez le patient se traduise par ce dernier surchargeant les articulations touchées.

Dexaméthasone Accord contient du sodium :

Ce médicament contient 1,4 mg de sodium par ml de solution, équivalent à 0,07 % de l'apport quotidien maximum de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), salicylates et indométhacine

Le risque d'ulcères gastro-intestinaux et de saignements est accru lors de l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de salicylates et d'indométhacine.

Œstrogènes (p. ex., inhibiteurs de l'ovulation)

La demi-vie des glucocorticoïdes peut être prolongée lors de l'utilisation concomitante d'œstrogènes (p. ex., inhibiteurs de l'ovulation). Par conséquent, l'effet des corticoïdes peut être accru.

Médicaments qui induisent le CYP3A4

Les médicaments qui induisent le CYP3A4, tels que la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine, la primidone et la rifampicine peuvent augmenter la clairance métabolique des corticoïdes et conduire à une réduction de leur taux sanguin et de leur activité physiologique. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie en conséquence.

Inhibiteur du CYP3A4

Les inhibiteurs du CYP3A4 (y compris le kétoconazole, l'itraconazole et le cobicistat) peuvent réduire la clairance de la dexaméthasone, et entraîner une augmentation de ses effets et une suppression surrénalienne/un syndrome de Cushing. Il convient d'éviter cette association à moins que le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Si tel est le cas, les patients concernés doivent être surveillés pour détecter la survenue de ces effets indésirables.

Antidiabétiques

Les effets attendus des agents hypoglycémiant (dont l'insuline) sont réduits par les corticoïdes.

Éphédrine

L'éphédrine peut accélérer le métabolisme des glucocorticoïdes et donc réduire leurs effets.

Glycosides cardiaques

Les corticoïdes peuvent induire l'intoxication à la digoxine (glycosides cardiaques) par le biais d'un déséquilibre électrolytique (carence en potassium).

Salurétiques ou laxatifs

Lors de l'administration concomitante de corticoïdes et de salurétiques ou de laxatifs, il faut surveiller étroitement les patients afin de détecter toute survenue d'une hypokaliémie due à l'excrétion accrue de potassium.

Anticoagulants à base de coumarine

L'efficacité des anticoagulants à base de coumarine peut être modifiée par l'administration concomitante de corticoïdes. Il convient de mesurer régulièrement le temps de prothrombine chez les patients qui reçoivent simultanément des corticoïdes et des anticoagulants à base de coumarine, afin d'éviter tout saignement spontané. Un ajustement posologique de l'anticoagulant peut être nécessaire en cas de co-administration.

Atropine ou autres anticholinergiques

L'utilisation concomitante de glucocorticoïdes et d'atropine ou d'autres anticholinergiques peut conduire à une augmentation de la pression intraoculaire.

Relaxants musculaires non dépolarisants

L'utilisation concomitante de relaxants musculaires non dépolarisants et de glucocorticoïdes peut prolonger l'effet relaxant musculaire.

Praziquantel

Les corticoïdes peuvent entraîner une baisse de la concentration de praziquantel dans le sang.

Chloroquine, hydroxychloroquine, méfloquine

Il existe un risque accru de myopathies et de cardiomyopathies lorsque la dexaméthasone est utilisée en association avec la chloroquine, l'hydroxychloroquine et la méfloquine.

Fluoroquinolones

L'utilisation concomitante de fluoroquinolones peut augmenter le risque de symptômes tendineux.

Agents immunosuppresseurs

Lors d'une administration concomitante avec d'autres agents immunosuppresseurs, il existe une sensibilité accrue aux infections et éventuellement à l'aggravation ou à la manifestation d'infections latentes. De plus, l'association avec la cyclosporine mène à une augmentation du taux sanguin de cyclosporine et à une hausse du risque de convulsions cérébrales.

Effet sur les méthodes d'investigation

Une augmentation réduite de la thyroïdostimuline (TSH) peut être observée après l'administration de protiréline.

Les réactions cutanées lors des tests d'allergie peuvent être inhibées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La dexaméthasone traverse le placenta.

Pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, ce médicament ne doit être administré qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque. Les corticoïdes doivent uniquement être prescrits lorsque les bénéfices pour la mère et l'enfant l'emportent sur les risques.

Lorsqu'ils sont administrés pendant de longues périodes ou de manière répétée pendant la grossesse, les glucocorticoïdes peuvent accroître le risque d'un retard de croissance intra-utérin.

L'administration de corticoïdes à des animaux gravides peut provoquer des anomalies du développement fœtal, notamment une fente palatine, un retard de croissance intra-utérin et des effets

sur la croissance et le développement du cerveau. Il n'y a aucune preuve que les corticoïdes entraînent une incidence accrue d'anomalies congénitales, telles qu'une fente palatine/labiale chez l'homme (voir rubrique 5.3).

Si des glucocorticoïdes sont administrés vers la fin de la grossesse, il existe un risque d'atrophie du cortex surrénal fœtal. Il peut être nécessaire d'instaurer chez le nouveau-né un traitement de remplacement qui sera progressivement réduit. Des études ont montré qu'il existe un risque accru d'hypoglycémie néonatale à la suite d'une administration prénatale de corticoïdes, y compris de dexaméthasone, pendant une courte période chez les femmes à risque d'accouchement prématuré tardif.

Allaitement

La dexaméthasone est excrétée dans le lait maternel. Aucun préjudice pour le nourrisson n'a été signalé à ce jour.

Néanmoins, le phosphate de dexaméthasone doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui allaitent et uniquement en cas de stricte nécessité. Il convient d'examiner consciencieusement les bénéfices potentiels du traitement et les risques associés pour chaque cas concerné.

Si le traitement d'une maladie nécessite des doses plus élevées, l'allaitement doit être interrompu.

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

Le phosphate de dexaméthasone n'a aucun effet ou seul un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ou encore à travailler en milieu dangereux.

4.8 Effets indésirables

Le risque d'effets indésirables est faible lors d'un traitement à court terme par la dexaméthasone. Néanmoins, dans le cas d'un traitement parentéral à court terme et à forte dose, il faut envisager le risque de modifications électrolytiques, d'œdèmes, d'une augmentation éventuelle de la tension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'arythmies cardiaques ou de convulsions, et anticiper également des manifestations cliniques d'infections. Les cliniciens doivent être vigilants face à la survenue éventuelle d'ulcères gastro-intestinaux, souvent liés au stress, et pouvant être relativement asymptomatiques lors d'un traitement à base de corticoïdes, et à une réduction de la tolérance au glucose.

Il existe une corrélation entre l'apparition d'effets indésirables prévisibles, y compris la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, et la puissance relative du médicament, sa posologie, le moment de son administration et la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, définie selon les conventions suivantes :

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rares ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Masquage des infections, manifestation, exacerbation ou réactivation d'infections virales, fongiques, bactériennes, parasitaires et opportunistes, activation de la strongyloïdose (voir rubrique 4.4).
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Leucocytose modérée, lymphopénie, éosinopénie, polycytémie.
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (p. ex., exanthème médicamenteux), réactions anaphylactiques sévères, telles qu'arythmies, bronchospasmes, hypo- ou hypertension, collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, affaiblissement du système immunitaire.
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Syndrome de Cushing (symptômes typiques : visage lunaire, obésité centrale et pléthore), suppression surrénalienne (voir rubrique 4.4).
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Rétention de sodium avec œdème, augmentation de l'excrétion de potassium (risque d'arythmie), prise de poids, tolérance au glucose réduite, diabète sucré, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, augmentation de l'appétit.
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Dépression, irritabilité, euphorie, exaltation, psychoses, comportement maniaque, hallucinations, labilité émotionnelle, sensation d'angoisse, troubles du sommeil, tendances suicidaires.
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Pseudotumeur cérébrale, manifestation d'épilepsie latente, augmentation de la susceptibilité aux crises dans l'épilepsie manifeste.
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Cataracte, en particulier avec opacité sous-capsulaire postérieure, glaucome, détérioration des symptômes associés à l'ulcère cornéen, augmentation du risque d'infections virales, fongiques et bactériennes de l'œil, aggravation des inflammations bactériennes de la cornée, ptose, mydriase, chimiose, perforation sclérale iatrogène, chorioretinopathie. Rares cas d'exophtalmie réversible. Vision trouble (voir également rubrique 4.4).
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Cardiomyopathie hypertrophique chez les nourrissons prématurés (voir rubrique 4.4).
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypertension, risque accru d'athérosclérose et de thrombose, vascularite (également en tant que syndrome de sevrage après un traitement à long terme), augmentation de la fragilité capillaire.
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Ulcères gastro-intestinaux, saignements gastro-intestinaux, pancréatite, symptômes gastriques.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Stries rubra, atrophie, télangiectasie, pétéchie, ecchymose, hypertrichose, acné stéroïdienne, dermatite de type rosacée (périorale), modifications

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		de la pigmentation de la peau.
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée	Myopathie, atrophie et faiblesse musculaires, myopathie stéroïdienne, ostéoporose (dose-dépendante, possible également après une administration à court terme), nécrose osseuse aseptique, symptômes tendineux, tendinite, rupture tendineuse, lipomatose périurale, inhibition de la croissance chez l'enfant.
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Troubles de la sécrétion d'hormones sexuelles (provoquant des symptômes allant de menstruations irrégulières à l'aménorrhée, l'hirsutisme et l'impuissance).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Retard de cicatrisation des plaies.

Usage local : Des réactions locales d'irritation et d'intolérance sont possibles (sensation de chaleur, douleur prolongée). La possibilité d'une atrophie cutanée et d'une atrophie du tissu sous-cutané au site d'injection ne peut être exclue si les corticoïdes ne sont pas soigneusement injectés dans la cavité articulaire.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes :

Aucune intoxication aiguë à la dexaméthasone n'a été signalée. En cas de surdosage chronique, une augmentation des effets indésirables (voir rubrique 4.8), en particulier des effets endocriniens, métaboliques et électrolytiques, peut être attendue.

Il n'existe pas d'antidote. Le traitement de réactions découlant d'une intoxication chronique n'est probablement pas indiqué, à moins que le patient soit atteint d'une affection qui le rend exceptionnellement sensible aux effets indésirables des corticoïdes. Dans ce cas, il faut instaurer un traitement symptomatique approprié.

Les réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité sont traitées par adrénaline, ventilation artificielle en pression positive et aminophylline.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïdes, code ATC : H02AB02

Effets pharmacodynamiques

La dexaméthasone est un glucocorticoïde monofluoré aux propriétés et effets anti-allergiques, anti-inflammatoires et stabilisateurs de membrane prononcés sur le métabolisme des glucides, des protéines et des graisses.

Elle exerce les mêmes actions et effets que d'autres glucocorticoïdes de base et fait partie des membres les plus actifs de sa classe.

La dexaméthasone a un effet glucocorticoïde environ 7,5 fois plus important que la prednisolone et la prednisone, et est 30 fois plus puissante que l'hydrocortisone, sans présenter d'effets minéralocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes, tels que la dexaméthasone, exercent leurs effets biologiques en activant la transcription des gènes sensibles aux corticoïdes. Les effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et antiprolifératifs sont causés, entre autres, par une diminution de la formation, de la libération et de l'activité des médiateurs inflammatoires, et par l'inhibition de fonctions spécifiques et de la migration des cellules inflammatoires. De plus, les corticoïdes bloqueraient l'effet des lymphocytes T et des macrophages sensibilisés sur les cellules cibles.

Lorsqu'un traitement corticoïde à long terme est nécessaire, il faut tenir compte de la possibilité d'induction d'une insuffisance surrénalienne transitoire. La suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien dépend en partie de facteurs individuels.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi – COVID-19

Efficacité clinique

L'essai RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)^[1] est un essai initié par l'investigateur, randomisé individuellement, contrôlé, conduit en ouvert à partir d'une plateforme adaptative destinée à évaluer les traitements potentiels de la COVID-19 chez les patients hospitalisés.

Il a été mené dans 176 centres hospitaliers au Royaume-Uni.

Au total, 6425 patients ont été randomisés pour recevoir soit la dexaméthasone (2104 patients), soit uniquement les soins habituels (4321 patients). Chez 89 % des patients, l'infection par le virus SARS-CoV-2 était confirmée par un test en laboratoire.

Au moment de la randomisation, 16 % des patients étaient sous ventilation mécanique invasive ou sous oxygénation par membrane extracorporelle, 60 % recevaient un apport en oxygène associé ou non à une ventilation non invasive, et 24 % ne recevaient pas d'oxygénothérapie.

L'âge moyen des patients était de $66,1 \pm 15,7$ ans. Les femmes représentaient 36 % de cette population. Parmi les patients, 24 % présentaient des antécédents de diabète, 27 % des antécédents de pathologies cardiaques et 21 %, des antécédents de maladie pulmonaire chronique.

Critère d'évaluation principal

La mortalité à 28 jours était significativement réduite dans le groupe recevant la dexaméthasone par rapport au groupe recevant uniquement les soins habituels ; 482 décès (22,9 %) ayant été rapportés sur 2104 patients et 1110 décès (25,7 %) sur 4321 patients respectivement (ratio des taux : 0,83 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,75 à 0,93 ; $p < 0,001$).

Le taux de décès était plus faible dans le groupe traité par dexaméthasone par rapport au groupe traité par les soins habituels chez les patients sous ventilation mécanique invasive (29,3 % contre 41,4 % ;

ratio des taux : 0,64 ; IC à 95 % : 0,51 à 0,81) et chez les patients recevant une oxygénothérapie sans ventilation mécanique invasive (23,3 % contre 26,2 % ; ratio des taux : 0,82 ; IC à 95 % : 0,72 à 0,94).

Aucun effet significatif de la dexaméthasone n'a été observé chez les patients qui ne recevaient pas d'assistance respiratoire au moment de la randomisation (17,8 % contre 14,0 % ; ratio des taux : 1,19 ; IC à 95 % : 0,91 à 1,55).

Critères d'évaluation secondaires

La durée d'hospitalisation des patients traités par dexaméthasone était plus courte que celle des patients recevant uniquement les soins habituels (médiane : 12 jours contre 13 jours) et la probabilité qu'ils sortent d'hôpital vivants dans les 28 jours était plus élevée (ratio des taux : 1,10 ; IC à 95 % : 1,03 à 1,17).

Comme pour le critère d'évaluation principal, l'effet le plus significatif en termes de sortie d'hôpital vivants dans les 28 jours s'est manifesté d'abord chez les patients sous ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation (ratio des taux : 1,48 ; IC à 95 % : 1,16 à 1,90), puis chez les patients recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (ratio des taux : 1,15 ; IC à 95 % : 1,06 à 1,24). Aucun effet bénéfique n'a été observé chez les patients qui ne recevaient pas d'oxygène (ratio des taux : 0,96 ; IC à 95 % : 0,85 à 1,08).

Résultats	Dexaméthasone (N = 2104)	Soins habituels (N = 4321) <i>nombre/nombre total de patients (%)</i>	Ratio des taux ou des risques (IC à 95 %)*
Critère d'évaluation principal			
Mortalité à 28 jours	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75 à 0,93)
Critères d'évaluation secondaires			
Sortie de l'hôpital sous 28 jours	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03 à 1,17)
Ventilation mécanique invasive ou décès†	456/1780 (5,7)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84 à 1,01)
Ventilation mécanique invasive	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62 à 0,95)
Décès	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84 à 1,03)

* Les ratios des taux ont été ajustés sur l'âge en fonction du taux de mortalité à 28 jours et du délai de sortie en vie de l'hôpital. Les risques relatifs ont été ajustés sur l'âge en fonction du taux de traitement par ventilation mécanique invasive ou de décès et des sous-composants.

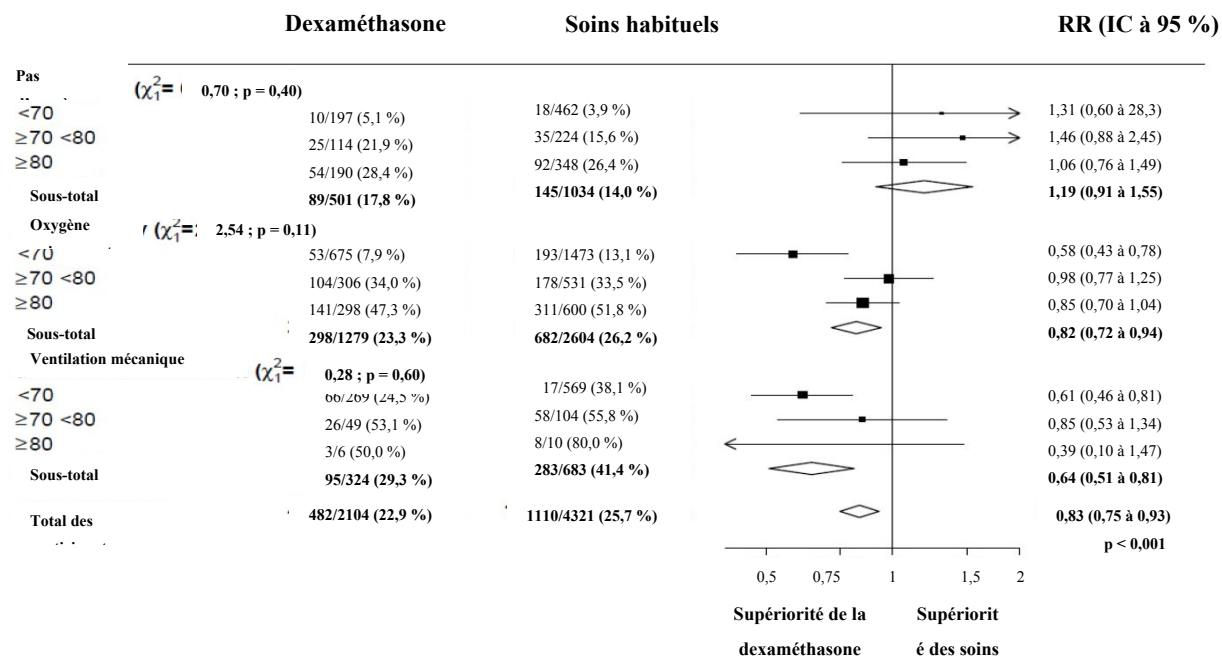
† Les patients qui recevaient une ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation ont été exclus de cette catégorie.

Sécurité d'emploi

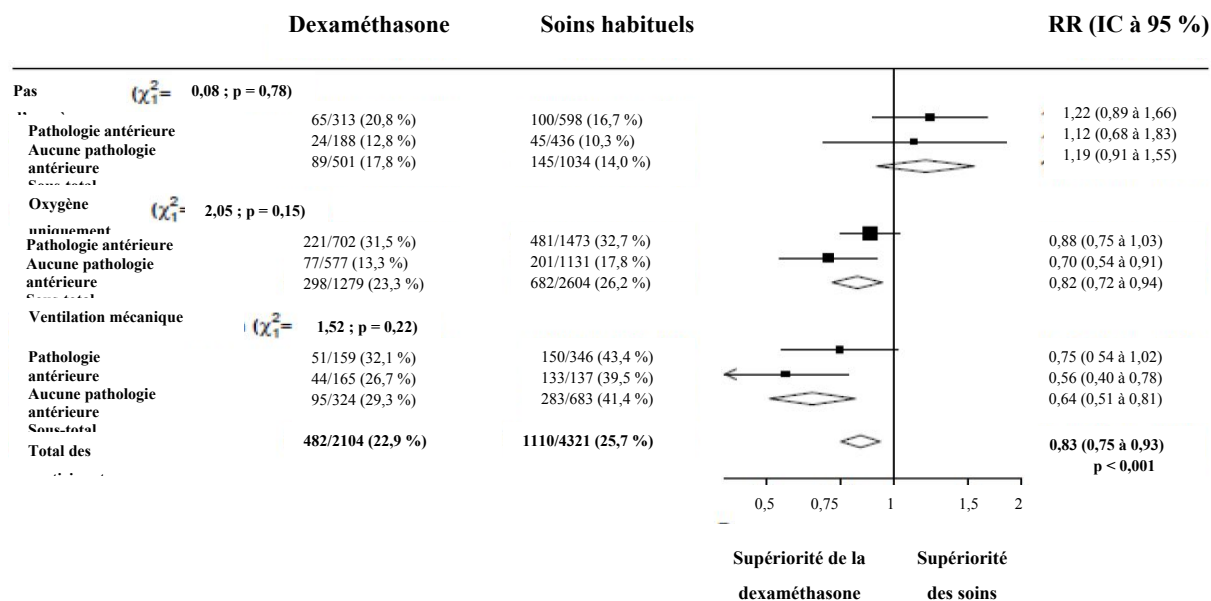
Quatre effets indésirables (EI) graves ont été observés en lien avec le traitement à l'étude : deux cas graves d'hyperglycémie, un cas grave de psychose induite par la corticothérapie et un cas d'hémorragie digestive haute. Ces événements ont tous été résolus.

Analyses en sous-groupes

Effets de l'administration de la DEXAMÉTHASONE sur la mortalité à 28 jours, en fonction de l'âge et de l'assistance respiratoire au moment de la randomisation ^[2]



Effets de l'administration de la DEXAMÉTHASONE sur la mortalité à 28 jours, en fonction de l'assistance respiratoire au moment de la randomisation et d'antécédents de maladie chronique^[3]



[1] www.recoverytrial.net

[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

Distribution

La dexaméthasone se lie aux protéines plasmatiques plus faiblement que la plupart des autres corticoïdes et est estimée à environ 77 %.

La fixation de la dexaméthasone aux protéines plasmatiques dépend de la dose donnée. À des doses très élevées, la plus grande partie circule librement dans le sang.

Dans l'hypoalbuminémie, la proportion de corticoïdes non liés (actifs) augmente. Après l'administration intraveineuse de dexaméthasone radioactivement marquée chez l'homme, la concentration maximale de dexaméthasone dans le liquide cébrospinal était d'environ 1/6 de sa concentration plasmatique. La demi-vie plasmatique de la dexaméthasone est d'environ 190 minutes.

Avec une demi-vie biologique de plus de 36 heures, la dexaméthasone fait partie des glucocorticoïdes à très longue durée d'action. En raison de cette activité prolongée, une administration quotidienne continue peut mener à une accumulation et un surdosage.

Élimination

La demi-vie d'élimination sérique moyenne de la dexaméthasone chez l'adulte est d'environ 250 minutes (+ 80 minutes).

Elle est excrétée principalement par le rein sous forme d'alcool libre de dexaméthasone. Elle est partiellement métabolisée et les métabolites sont également excrétés principalement par les reins sous forme de glucuronates ou de sulfates. Jusqu'à 65 % d'une dose donnée sont éliminés dans les urines en 24 heures. La dysfonction rénale n'influe pas substantiellement sur l'élimination de la dexaméthasone. En revanche, la demi-vie d'élimination est prolongée en cas de maladie hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë :

Chez la souris et le rat, la DL₅₀ pour la dexaméthasone après une dose orale unique est de 16 g/kg de poids corporel et de plus de 3 g/kg de poids corporel, respectivement, au cours des 7 premiers jours. Après une dose sous-cutanée unique, la DL₅₀ chez la souris est supérieure à 700 mg/kg de poids corporel et chez le rat d'environ 120 mg/kg de poids corporel, au cours des 7 premiers jours. Sur une période de 21 jours, ces valeurs diminuent, ce qui est interprété comme une conséquence de maladies infectieuses graves causées par l'immunosuppression induite par les hormones.

Toxicité chronique :

Il n'y a pas de données sur la toxicité chronique chez l'homme et l'animal. Des intoxications induites par les corticoïdes n'ont jamais été signalées. Lors d'un traitement à plus long terme avec des doses supérieures à 1,5 mg/jour, il faut anticiper des effets indésirables prononcés (voir rubrique 4.8).

Potentiel mutagène et cancérigène :

Les résultats d'études disponibles concernant les glucocorticoïdes ne montrent aucune preuve de propriétés génotoxiques cliniquement pertinentes.

Toxicité pour la reproduction :

Dans les études animales, une fente palatine a été observée chez le rat, la souris, le hamster, le lapin, le chien et les primates ; pas chez le cheval et le mouton. Dans certains cas, ces anomalies ont été associées à des défaillances du système nerveux central et du cœur. Chez les primates, des modifications au niveau du cerveau ont été observées après exposition. De plus, la croissance intra-utérine peut être retardée. Tous ces effets ont été observés à des doses élevées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Créatinine
Édétate disodique (E385)
Citrate de sodium (E331)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (E524)
Eau pour préparations injectables

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

Flacon non ouvert

2 ans.

En cours d'utilisation : La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre 15 et 30°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieure, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml : flacon de 2 ml en verre transparent de type I muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et scellé par une capsule amovible en aluminium de couleur bleue.

2 ml : flacon de 2 ml en verre transparent de type I muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et scellé par une capsule amovible en aluminium de couleur bleu clair.

5 ml : flacon de 6 ml en verre transparent de type I muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et scellé par une capsule amovible en aluminium de couleur bleu clair.

Boîtes de 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50, 100 et 150 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Lorsque Dexaméthasone Accord est administré par perfusion intraveineuse, il est recommandé de le diluer dans 50 mg/ml (5 %) de glucose, dans 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, ou avec la solution de Ringer. La concentration exacte de dexaméthasone par récipient de perfusion doit être

déterminée en fonction de la dose voulue, de l'apport en liquide du patient et du taux de perfusion requis.

En soins palliatifs, Dexamethasone Accord peut être dilué dans une solution de chlorure de sodium et administré par perfusion sous-cutanée continue (PSCC).

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides pratiquement exemptes de particules sont utilisables.

Réservé à un usage unique.

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

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

Accord Healthcare B.V., Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht, Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE662828 - BE662829 - BE662830

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

Date de première autorisation: 04/07/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2024