

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dexamethasone Kalceks 4 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 1 ml contient du phosphate sodique de dexaméthasone, équivalent à 4 mg de phosphate de dexaméthasone.

Chaque ampoule de 2 ml contient du phosphate sodique de dexaméthasone, équivalent à 8 mg de phosphate de dexaméthasone.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution contient environ 3 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion (sol. inj./perf.).

Solution claire et incolore exempte de particules visibles.

Le pH de la solution est compris entre 7,0-8,5.

L'osmolalité 270-310 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

1. Administration systémique

La solution injectable/pour perfusion de Dexamethasone Kalceks est souvent utilisée après un traitement d'urgence initié à dose élevée :

- Traitement et prophylaxie de l'œdème cérébral des tumeurs cérébrales (en postopératoire et après irradiation par rayons X) et après traumatisme de la moelle épinière.
- Choc anaphylactique (par exemple, réaction au produit de contraste) en association avec adrénaline, antihistaminiques et correction de la volémie (attention : seringues mixtes).
- Etat de choc chez les polytraumatisés / prévention du syndrome respiratoire aigu post-traumatique.
- Exacerbations sévères de l'asthme (uniquement en association aux sympathomimétiques).
- Dermatose aiguë sévère (exemple : pemphigus vulgaire, érythrodermie).
- Hémopathies sévères (exemple : purpura thrombocytopénique aigu, anémie hémolytique, traitement adjuvant de la leucémie).
- Traitement de deuxième intention de l'insuffisance corticosurrénale aiguë (crise surrénalienne).

Dexamethasone Kalceks est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) oxygéné-requérants.

2. Administration locale

- Injection périarticulaire et infiltration par exemple, dans la périarthrite scapulo-humérale, l'épicondylite, la bursite, la tenosynovite, la styloïdite.

- Injection intra-articulaire, par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, en cas d'atteinte articulaire isolée ou de non réponse au traitement par voie systémique ; en cas de poussées inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend de la gravité des symptômes pathologiques, de la réponse individuelle du patient et, en utilisation intra-articulaire, de la taille de l'articulation.

Les glucocorticoïdes ne doivent être utilisés qu'aussi longtemps – et uniquement à des doses aussi faibles – qu'absolument nécessaire pour obtenir et maintenir l'effet thérapeutique souhaité.

Si des doses élevées sont nécessaires en un seul traitement, l'utilisation de médicaments contenant de la dexaméthasone avec des dosages/volumes plus élevés doit être envisagée.

1. Administration systémique

Pour le traitement et la prophylaxie de l'œdème cérébral des tumeurs cérébrales (en postopératoire et après irradiation par rayons X) et après un traumatisme de la moelle épinière

Selon la cause et la gravité, la dose initiale est de 8 à 10 mg (jusqu'à 80 mg) en IV, puis de 16 à 24 mg (jusqu'à 48 mg)/jour répartis en 3 à 4 (6) doses uniques en IV pendant 4 à 8 jours. L'administration à long terme d'une dose plus faible de phosphate de dexaméthasone peut être nécessaire pendant la radiothérapie et dans le traitement conservateur des tumeurs cérébrales inopérables.

Pour **le choc anaphylactique**, la première injection d'adrénaline IV, puis 40 à 100 mg (enfants 40 mg) par injection IV, répétée si nécessaire.

Etat de choc chez les polytraumatisés / prévention du syndrome respiratoire aigu post-traumatique

Initialement 40 à 100 mg (enfants 40 mg) en IV, répétition de la dose après 12 heures, ou toutes les 6 heures 16 à 40 mg pendant 2-3 jours.

Pour **les exacerbations sévères de l'asthme**, 8 à 40 mg en IV le plus tôt possible. Si besoin, injections répétées de 8 mg toutes les 4 heures.

Pour **les dermatoses aiguës sévères** et **les hémopathies sévères**, traitement initial avec 20 à 40 mg de phosphate de dexaméthasone en IV et traitement ultérieur en fonction de la gravité du cas, avec la même dose quotidienne ou des doses inférieures au cours des premiers jours et passer au traitement par voie orale.

Pour le traitement de **l'insuffisance corticosurrénale aiguë** (crise surrénalienne), initiation du traitement par 4 à 8 mg de phosphate de dexaméthasone en IV.

Pour le traitement de la COVID-19

Patients adultes : 6 mg en IV, une fois par jour pendant 10 jours maximum.

Sujet âgé, insuffisance rénale, insuffisance hépatique (à faible dose (6 mg par jour) et de courte durée) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique : Il est recommandé aux patients pédiatriques (adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) d'utiliser 6 mg en IV, une fois par jour pendant 10 jours maximum. La durée du traitement doit être guidée par la réponse clinique et les besoins individuels du patient.

2. Administration locale

Pour un traitement local infiltrant, périarticulaire et intra-articulaire dans des conditions strictement aseptiques, injection de 4 mg ou 8 mg de phosphate de dexaméthasone. Pour l'injection dans une petite articulation, 2 mg de phosphate de dexaméthasone suffisent. Selon la gravité de la maladie, il ne faut pas effectuer plus de 3 à 4 infiltrations ou 3 à 4 injections par articulation. L'intervalle entre les injections ne doit pas être inférieur à 3 à 4 semaines.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir également rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique sévère, un ajustement de la dose peut être nécessaire (voir également rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Chez les enfants jusqu'à 14 ans, un intervalle sans traitement de 4 jours (traitement intermittent) doit être inséré après chaque cure de 3 jours de traitement, pendant le traitement à long terme, en raison du risque de troubles de la croissance.

Mode d'administration

Pour usage intraveineux, intramusculaire, intra-articulaire ou local (infiltration).

La solution injectable/pour perfusion de Dexaméthasone Kalceks est généralement administrée lentement (2 à 3 minutes) par voie intraveineuse dans les maladies aiguës, par injection ou perfusion. Cependant, il peut également être administré par voie intramusculaire (uniquement dans des cas exceptionnels), en infiltration locale ou en intra-articulaire.

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 si un traitement anti-infectieux spécifique est utilisé.

L'injection intra-articulaire est contre-indiquée en cas de :

- infections à l'intérieur ou à proximité immédiate de l'articulation à traiter ;
- arthrite bactérienne ;
- instabilité de l'articulation à traiter ;
- diathèse hémorragique (spontanée ou due aux anticoagulants) ;
- calcification périarticulaire ;
- ostéonécrose avasculaire ;
- rupture tendineuse ;
- l'articulation de Charcot.

L'infiltration sans thérapie causale supplémentaire est contre-indiquée en présence d'infections dans la zone d'administration.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance corticosurrénale aiguë

L'arrêt brutal du traitement durant plus de 10 jours peut entraîner l'apparition d'une insuffisance corticosurrénale aiguë. La dose doit donc être réduite lentement si l'arrêt est envisagé. En fonction de la dose et de la durée du traitement, l'insuffisance corticosurrénale induite par la corticothérapie peut persister plusieurs mois et, dans certains cas, plus d'un an après l'arrêt du traitement.

Si des situations particulières de stress physique (par exemple, accident, intervention chirurgicale, accouchement) surviennent pendant le traitement par le phosphate de dexaméthasone, une augmentation temporaire de la dose peut s'avérer nécessaire. L'administration de glucocorticoïdes peut également être nécessaire dans des situations de stress physique si l'insuffisance corticosurrénale persiste après la fin du traitement.

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

Le traitement par le phosphate de dexaméthasone peut augmenter le risque d'infections bactériennes, virales, fongiques, parasitaires et opportunistes en raison de l'effet immunosuppresseur.

Les symptômes d'une infection manifeste ou en développement peuvent être masqués, ce qui peut rendre le diagnostic plus difficile. Une prudence particulière est de mise en cas d'infections virales aiguës (hépatite B, zona, herpès simplex, varicelle, kératite herpétique). En cas d'infections bactériennes aiguës et chroniques, une antibiothérapie ciblée doit être utilisée.

Les infections latentes, telles que la tuberculose ou l'hépatite B, peuvent être réactivées. Chez les patients ayant des antécédents de tuberculose, la dexaméthasone ne doit être utilisée qu'avec une prophylaxie tuberculostatique.

En cas de mycoses systémiques, un traitement antifongique concomitant doit être utilisé.

En cas de certaines maladies parasitaires (infection amibienne, nématodes), un traitement antiparasitaire concomitant doit être utilisé. Chez les patients présentant une infection connue ou suspectée de nématodes, les glucocorticoïdes peuvent entraîner une activation et une prolifération.

Utilisation simultanée de corticoïdes

Les corticoïdes systémiques ne doivent pas être arrêtés chez les patients qui sont déjà traités par des corticoïdes systémiques (oraux) pour d'autres raisons (par exemple, les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive), mais ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire.

Crise de phéochromocytome

Des crises de phéochromocytome, qui peuvent être fatales, ont été rapportées après administration de corticoïdes systémiques. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients présentant un phéochromocytome suspecté ou identifié qu'après une évaluation appropriée des risques/bénéfices.

Une attention particulière est requise dans les situations suivantes :

- Environ 8 semaines avant et jusqu'à 2 semaines après les vaccinations prophylactiques avec des vaccins vivants : L'évolution des maladies virales peut être particulièrement sévère chez les patients traités par la dexaméthasone. Les enfants immunodéprimés, ainsi que les personnes qui n'ont pas encore eu la rougeole ou la varicelle, sont particulièrement exposés. Si ces personnes entrent en contact avec des personnes atteintes de la rougeole ou de la varicelle pendant le traitement par la dexaméthasone, elles doivent consulter immédiatement leur médecin, qui pourra instaurer un traitement préventif si nécessaire. Voir la rubrique "Vaccinations" ci-dessous.
- Ostéoporose : Selon la posologie et la durée du traitement, un effet négatif sur le métabolisme du calcium doit être anticipé. Par conséquent, une administration supplémentaire de calcium est nécessaire et la vitamine D est recommandée. Un traitement supplémentaire doit être envisagé chez les patients présentant une ostéoporose préexistante. Chez les patients atteints d'ostéoporose sévère, n'utiliser que dans des situations mettant la vie en danger ou sur de courtes périodes. Chez les patients âgés, une analyse spécifique bénéfice/risque doit être réalisée et la vigilance est de mise sur les effets indésirables tels que l'ostéoporose.
- Diabète sucré : Surveillance clinique et ajustement du traitement antidiabétique.
- Antécédents psychiatriques, y compris risque suicidaire (passé ou présent) : Une surveillance neurologique ou psychiatrique est proposée.
- Insuffisance rénale : Traitement efficace concomitant de la maladie sous-jacente et surveillance continue.
- Myasthénie grave : Une aggravation initiale des symptômes après l'administration de corticoïdes est possible. Par conséquent, une sélection soigneuse et prudente de la dose initiale.

Problèmes gastro-intestinaux

Chez les patients présentant des ulcères gastro-intestinaux, un traitement concomitant avec des agents antiulcéreux, ainsi qu'une surveillance attentive (y compris une surveillance radiologique ou une gastroscopie) sont indiqués.

En raison du risque de perforation intestinale, le phosphate de dexaméthasone ne peut être utilisé que lorsqu'il est clairement indiqué, avec une surveillance appropriée, chez les patients présentant :

- colite ulcéreuse sévère avec perforation imminente ;
- formation d'abcès ou infections purulentes ;
- diverticulite ;
- anastomose intestinale (immédiatement postopératoire).

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

Risque de troubles tendineux

Le risque de troubles tendineux, de tendinite et de rupture tendineuse augmente avec l'utilisation concomitante de fluoroquinolones et de corticoïdes par voie orale.

Vaccinations

En principe, les vaccinations avec des vaccins inactivés sont possibles. Cependant, il ne faut pas oublier que la réponse immunitaire et donc le succès de la vaccination à des doses plus élevées de corticostéroïdes peuvent être compromis.

Risque de réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques graves peuvent survenir.

Thérapie à long terme

En thérapie de longue durée, des examens médicaux réguliers (y compris des examens ophtalmologiques à intervalles de trois mois) sont indiqués ; à des doses comparativement élevées, des précautions doivent être prises pour assurer un apport adéquat en potassium et une restriction sodée, et les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

Grossesse

Les femmes doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou si elles tombent enceintes pendant le traitement.

Troubles cardiovasculaires

Une surveillance étroite est indiquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère. En cas d'hypertension difficile à contrôler, un traitement antihypertenseur combiné et une surveillance régulière sont nécessaires. Une bradycardie peut survenir avec des doses élevées de dexaméthasone. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, un traitement concomitant efficace de la maladie sous-jacente et une surveillance continue sont nécessaires.

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).

Œdème cérébral ou augmentation de la pression intracrânienne

Les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés en conjonction avec un traumatisme crânien ou un accident vasculaire cérébral, car ils ne seront probablement pas bénéfiques ou pourraient même nuire.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Dans l'expérience post-commercialisation, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été observé chez des patients atteints de maladies hématologiques malignes après l'utilisation de dexaméthasone seule ou en association avec d'autres agents chimio thérapeutiques. Les patients à haut risque de SLT, tels que les

patients présentant un taux de prolifération élevé, une charge tumorale élevée et une sensibilité élevée aux cytostatiques, doivent être étroitement surveillés et traités avec les précautions appropriées.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent survenir lors de l'utilisation systémique et topique de corticostéroïdes. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision floue ou d'autres troubles visuels, il faut envisager d'orienter le patient vers un ophtalmologiste pour évaluer les causes possibles ; ceux-ci peuvent inclure la cataracte, le glaucome ou des maladies rares, par exemple, chorioretinopathie séreuse centrale (CSC), qui ont été rapportées après l'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou topiques.

Une prudence particulière doit être observée chez les patients atteints de glaucome à angle fermé et à angle ouvert. En cas d'ulcération et de lésion cornéennes, une surveillance ophtalmologique étroite et un traitement sont nécessaires.

Patients âgés

Chez les patients âgés, une analyse spécifique bénéfique/risque doit être réalisée et la vigilance est de mise sur les effets indésirables tels que l'ostéoporose.

Population pédiatrique

Prématurés : Les données disponibles indiquent des effets indésirables à long terme sur le développement neuronal après un traitement précoce (< 96 heures) des prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique à des doses de 0,25 mg/kg deux fois par jour au début du traitement. Les enfants en croissance et les adolescents ne doivent pas être traités sauf indication contraire.

Informations relatives à des modes d'administration spécifiques

Administration intramusculaire

Dexaméthasone Kalceks ne doit être administré par voie intramusculaire que dans des cas exceptionnels pour les raisons suivantes :

- une intolérance locale et une fonte tissulaire (tissu adipeux et atrophie musculaire) sont possibles ;
- incertitude de dosage : d'abord dose excessive, ensuite effet insuffisant.

Administration intraveineuse

En cas d'utilisation intraveineuse, le phosphate de dexaméthasone doit être injecté lentement (2 à 3 minutes), car une administration trop rapide est plus susceptible d'entraîner de brefs effets secondaires sous forme de picotements désagréables ou de paresthésies, qui sont en soi inoffensifs et durent jusqu'à 3 minutes.

Administration intra-articulaire

L'administration intra-articulaire de glucocorticoïdes augmente le risque d'infections articulaires. L'utilisation prolongée et répétée de glucocorticoïdes dans les articulations portantes peut entraîner une aggravation des changements dégénératifs dans l'articulation. Une cause possible est la surcharge de l'articulation touchée après la régression de la douleur ou d'autres symptômes.

Administration locale

En utilisation locale, la vigilance est de mise pour d'éventuelles réactions indésirables systémiques et interactions.

Excipients

Ce médicament contient environ 3 mg de sodium par ml de solution, soit 0,15 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Étant donné que ce médicament peut être dilué avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 6.6) cela doit être considéré par rapport au sodium total provenant de toutes les sources qui sera administré au patient.

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

Glycosides digitaliques :	Effet glycosidique potentialisé par une carence en potassium
Salurétiques :	Excrétion supplémentaire de potassium
Antidiabétiques :	Diminution de la réduction glycémique
Dérivés de coumarine :	Effet anticoagulant atténué ou augmenté. Un ajustement de la dose est nécessaire en cas d'administration concomitante
Éphédrine :	Effet corticoïde réduit
Rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, primidone et autres médicaments inducteurs du CYP3A4 :	Effet corticoïde réduit
Kétoconazole, itraconazole, ritonavir, cobicistat, antibiotiques macrolides et autres médicaments inhibiteurs du CYP3A4 :	Lors d'un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A, y compris des produits contenant du cobicistat, un risque accru d'effets indésirables systémiques peut être anticipé. De telles associations doivent être évitées, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru de réactions systémiques indésirables aux corticostéroïdes ; auquel cas, les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticostéroïdes
Anti-inflammatoires non stéroïdiens/agents antirhumatismaux (par exemple, salicylés et indométacine) :	Augmentation des ulcérations gastro-intestinales et du risque de saignement
Contraceptifs contenant des œstrogènes :	Effet corticoïde augmenté
Praziquantel :	Réduction des concentrations sanguines de praziquantel possible
Inhibiteurs de l'ECA :	Risque accru d'apparition de dyscrasies sanguines
Chloroquine, hydroxychloroquine, méfloquine :	Risque accru d'apparition de myopathie, cardiomyopathie
Somatropine :	Effet de la somatropine réduit en cas d'administration à long terme
Laxatifs :	Augmentation de la perte de potassium
Atropine, autres anticholinergiques :	Augmentation supplémentaire de la pression intraoculaire non exclue
Myorelaxants non dépolarisants :	La relaxation musculaire peut être prolongée
Agents immunosuppresseurs (ciclosporine) :	Sensibilité accrue aux infections et aggravation ou manifestation d'infections latentes. Avec la ciclosporine, le risque de convulsions cérébrales est en outre accru
Bupropion :	La co-administration avec des glucocorticoïdes systémiques peut augmenter le risque de convulsion
Fluoroquinolones :	Le risque de troubles tendineux, tendinites et ruptures tendineuses est accru

Effet sur les méthodes de test :

Les réactions cutanées aux tests d'allergie peuvent être supprimées.

Protireline : L'augmentation de la TSH lors de l'administration de protireline peut être réduite.

Si le traitement par glucocorticoïdes est administré 8 semaines avant ou jusqu'à 2 semaines après l'immunisation active, une atténuation ou une absence d'immunisation peut être attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La dexaméthasone traverse le placenta. Pendant la grossesse, en particulier au cours des trois premiers mois, il ne doit être utilisé qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Dexaméthasone Kalceks ne doit être utilisé pendant la grossesse que dans des situations mettant le

pronostic vital en danger. En cas de traitement au long cours par des glucocorticoïdes pendant la grossesse, des troubles de la croissance fœtale ne peuvent être exclus. L'administration de corticostéroïdes à des animaux gravides peut provoquer des malformations du développement fœtal, notamment une fente palatine, un retard de croissance intra-utérin et des effets sur la croissance et le développement cérébral. Rien n'indique que les corticostéroïdes entraînent une augmentation de l'incidence des anomalies congénitales telles que la fente palatine/la fente labiale chez l'homme. Voir également la rubrique 5.3. Si des glucocorticoïdes sont administrés en fin de grossesse, il existe un risque fœtal d'atrophie corticosurrénale, ce qui peut nécessiter un traitement substitutif progressif chez le nouveau-né. 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 dans le lait maternel. Aucun mal pour le nourrisson n'a été signalé à ce jour. Néanmoins, ils ne doivent être utilisés que lorsqu'ils sont strictement indiqués pendant l'allaitement. Si des doses plus élevées sont nécessaires en raison de la maladie, l'allaitement doit être interrompu.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Le risque d'effets indésirables est faible avec un traitement de courte durée à la dexaméthasone. Cependant, la vigilance est de mise pour les ulcères gastro-intestinaux (souvent liés au stress) qui, du fait de la corticothérapie, peuvent produire peu de symptômes, ainsi que pour les signes de diminution de la tolérance au glucose et de résistance aux infections.

En particulier lors d'un traitement à long terme (plus de 2 semaines environ), des réactions indésirables aux glucocorticoïdes peuvent survenir, qui, en tant qu'effet hormonal exagéré, sont similaires au syndrome de Cushing.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir, qui dépendent fortement de la dose et de la durée du traitement et dont la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Infections et infestations

Masquage d'infections, manifestation, prolifération ou réactivation d'infections (infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires et opportunistes), activation de nématode (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Dyscrasies sanguines (leucocytose modérée, lymphocytopenie, éosinopenie, polyglobulie).

Affections du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité (par exemple exanthème), réactions anaphylactiques sévères telles qu'arythmies, bronchospasme, hypo- ou hypertension, collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, affaiblissement du système immunitaire.

Affections endocriniennes

Syndrome de Cushing (par exemple face lunaire, obésité tronculaire), inactivation ou atrophie corticosurrénale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rétention de sodium avec formation d'œdème, augmentation de l'excrétion de potassium (attention : arythmies), prise de poids, diminution de la tolérance au glucose, diabète sucré, augmentation de l'appétit, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.

Affections psychiatriques

Psychose, dépression, irritabilité, euphorie, troubles du sommeil, labilité, anxiété, manie, hallucinations, idées suicidaires.

Affections du système nerveux

Pseudotumeur cérébrale, manifestation d'épilepsie latente et susceptibilité accrue aux crises en cas d'épilepsie manifeste.

Affections oculaires

Augmentation de la pression intraoculaire (glaucome), opacité du cristallin (cataracte). Aggravation des symptômes de l'ulcère cornéen, promotion de l'inflammation oculaire virale, fongique et bactérienne, aggravation de l'inflammation bactérienne de la cornée, ptosis, mydriase, chémosis, perforation sclérale iatrogène, chorioretinopathie. Dans de très rares cas, exophtalmie réversible (voir également rubrique 4.4).

Affections cardiaques

Cardiomyopathie hypertrophique chez les nourrissons prématurés (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Hypertension, risque accru d'athérosclérose et de thrombose, inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite, également comme symptôme de sevrage après un traitement à long terme), fragilité capillaire.

Affections gastro-intestinales

Maux d'estomac, activation et développement d'un ulcère gastrique ou d'un ulcère duodénal, pancréatite (chez les patients prédisposés, par exemple dus à l'alcoolisme), saignement gastro-intestinal, risque de perforation dans la colite ulcéreuse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Vergetures (striae rubra), amincissement de la peau (atrophie), saignements localisés sous la peau (pétéchies), ecchymoses, acné stéroïdienne, dermatite périorale, télangiectasies, hypertrichose, modifications de la pigmentation de la peau.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Faiblesse musculaire, fonte musculaire (atrophie), myopathie, troubles tendineux, tendinite, rupture tendineuse, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance chez l'enfant, lipomatose périurale.

Affections des organes de reproduction et du sein

Troubles de la sécrétion des hormones sexuelles (aménorrhée, hirsutisme, impuissance).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Cicatrisation retardée.

Usage local : Des irritations locales et des signes d'intolérance sont possibles (sensations de chaleur, douleurs prolongées), notamment en usage oculaire. Le développement d'une atrophie cutanée et d'une atrophie du tissu sous-cutané au site d'injection ne peut être exclu si les corticostéroïdes ne sont pas injectés avec précaution 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

Il n'y a pas de cas connus d'intoxication aiguë à la dexaméthasone. En cas de surdosage, une augmentation des effets indésirables (voir rubrique 4.8) peut être attendue, notamment sur le système endocrinien, le métabolisme et l'équilibre électrolytique. Il n'y a pas d'antidote connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes à usage systémique, corticoïdes à usage systémique non associé, glucocorticoïdes, code ATC : H02AB02.

La dexaméthasone est un glucocorticoïde monofluoré doté de propriétés anti-allergiques, anti-inflammatoires et stabilisatrices de membrane marquées, ainsi que d'effets sur le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides.

Avec une demi-vie biologique de plus de 36 heures, la dexaméthasone appartient aux glucocorticoïdes à très longue durée d'action. En raison de sa longue durée d'action, la dexaméthasone peut entraîner une accumulation et un surdosage lorsqu'elle est administrée quotidiennement en continu.

La dexaméthasone possède un effet glucocorticoïde environ 7,5 fois plus puissant que la prednisolone et la prednisonne. Comparé à l'hydrocortisone, il est 30 fois plus puissant. Il n'a pas d'effet minéralocorticoïde.

Les glucocorticoïdes tels que la dexaméthasone exercent leur effet biologique en activant la transcription de gènes sensibles aux corticostéroïdes. Les effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et antiprolifératifs sont induits par des facteurs tels qu'une formation, une libération et une activité réduites de médiateurs inflammatoires et par l'inhibition de fonctions spécifiques et la migration de cellules inflammatoires. De plus, l'effet des lymphocytes T et des macrophages sensibilisés sur les cellules cibles par les corticostéroïdes est peut-être empêché.

Traitement du COVID-19

L'étude RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ est une étude sur plateforme adaptative, initiée par un chercheur, individuellement randomisé, contrôlé, ouvert et adaptatif pour évaluer les effets des traitements potentiels chez les patients hospitalisés avec COVID-19.

L'essai a été mené dans 176 centres hospitaliers au Royaume-Uni.

Il y avait 6425 patients randomisés recevant soit de la dexaméthasone (2104 patients) soit des soins habituels seuls (4321 patients). 89 % des patients présentaient une infection au SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire.

¹

Lors de la randomisation, 16 % des patients recevaient une ventilation mécanique invasive ou une oxygénation extracorporelle par membrane, 60 % recevaient de l'oxygène uniquement (avec ou sans ventilation non invasive) et 24 % ne recevaient ni l'un ni l'autre.

L'âge moyen des patients était de 66,1+/-15,7 ans. 36 % des patients étaient des femmes. 24 % des patients avaient des antécédents de diabète, 27 % de maladie cardiaque et 21 % de maladie pulmonaire chronique.

Critère d'évaluation principal

La mortalité à 28 jours était significativement plus faible dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe de soins habituels, avec des décès signalés chez 482 des 2104 patients (22,9 %) et chez 1110 des 4321 patients (25,7 %), respectivement (rapport de taux, 0,83 ; 95 % intervalle de confiance [IC], 0,75 à 0,93 ; P < 0,001).

Dans le groupe dexaméthasone, l'incidence des décès était inférieure à celle du groupe de soins habituels chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive (29,3 % contre 41,4 % ; rapport de taux, 0,64 ; IC à 95 % : 0,51 à 0,81) et chez ceux recevant un supplément d'oxygène sans ventilation mécanique invasive (23,3 % contre 26,2 % ; rapport de taux, 0,82 ; IC à 95 % : 0,72 à 0,94).

Il n'y avait pas d'effet clair de la dexaméthasone chez les patients qui ne recevaient aucune assistance respiratoire lors de la randomisation (17,8 % contre 14,0 % ; rapport de taux, 1,19 ; IC à 95 %, 0,91 à 1,55).

Critères secondaires

Les patients du groupe dexaméthasone ont eu une durée d'hospitalisation plus courte que ceux du groupe de soins habituels (médiane, 12 jours contre 13 jours) et une plus grande probabilité de sortie en vie dans les 28 jours (rapport de taux, 1,10 ; IC à 95 % : 1,03 à 1,17).

Conformément au critère d'évaluation principal, l'effet le plus important concernant la sortie dans les 28 jours a été observé chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive lors de la randomisation (rapport de taux, 1,48 ; IC à 95 %, 1,16 à 1,90), suivi par l'oxygène seul (rapport de taux, 1,15 ; IC à 95 % 1,06-1,24) sans effet bénéfique chez les patients ne recevant pas d'oxygène (rapport de taux : 0,96 ; IC à 95 % 0,85-1,08).

Résultats	Dexaméthasone (N=2104)	Soins usuels (N=4321)	Risque relatif ou ratio (95 % CI) *
	Nombre/Nombre total de patients (%)		
Critère principal			
Mortalité à 28 jours	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Critères secondaires			
Sortie de l'hôpital sous 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	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Décès	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Les risques relatifs 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 progression vers ventilation mécanique invasive ou de décès et des sous-composants.

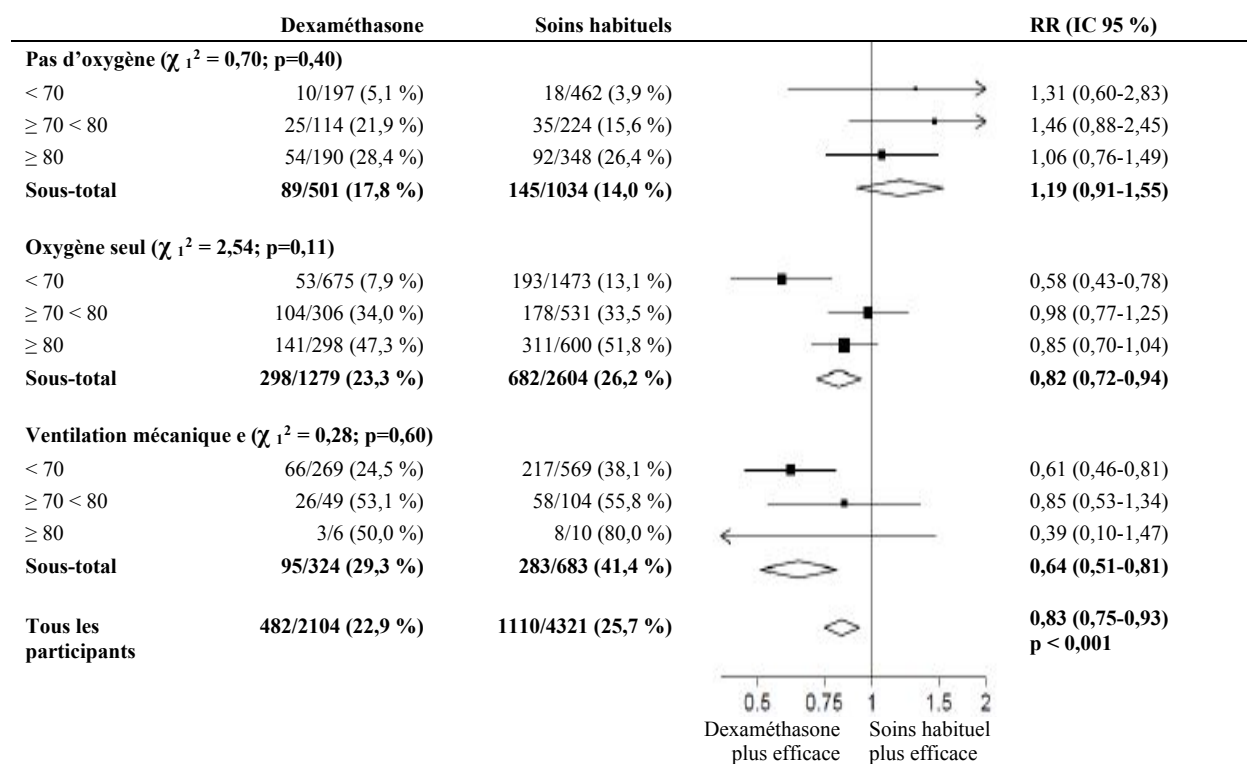
† Les patients qui recevaient une ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation ont été exclus de cette catégorie.

Données de sécurité

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. Les événements ont tous été résolus.

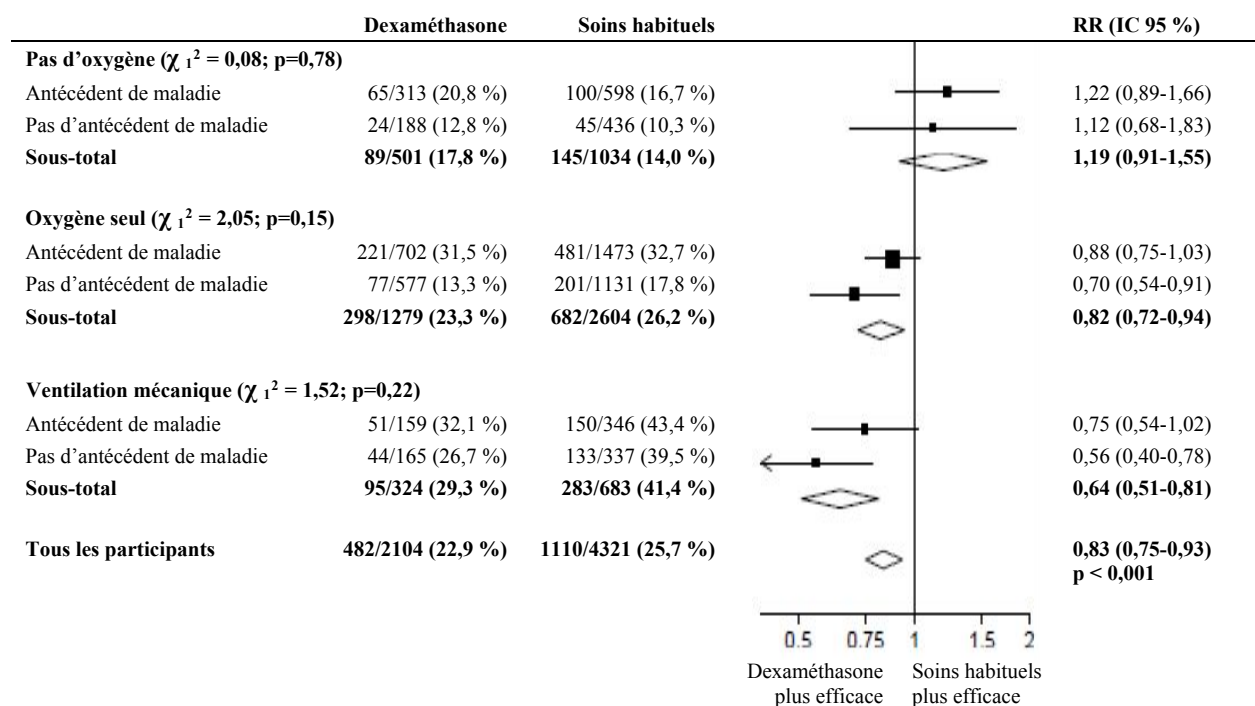
Analyses en sous-groupes

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



² (source: Horby P. et al., 2020; ; doi:)

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



5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La dexaméthasone est liée de manière dose-dépendante principalement aux albumines plasmatiques. À des concentrations très élevées, la fraction majeure est disponible librement dans le sang, c'est-à-dire non liée aux protéines. En cas d'hypoalbuminémie, la fraction de corticostéroïde non lié (actif) augmente.

Pénétration du liquide céphalorachidien (LCR)

Chez l'homme, les concentrations maximales de dexaméthasone dans le LCR approximativement 1/6 des concentrations plasmatiques concomitantes sont mesurées quatre heures après l'administration intraveineuse de dexaméthasone radiomarquée.

Transfert placentaire

Comme tous les glucocorticoïdes, la dexaméthasone peut traverser la barrière placentaire, mais, contrairement à la plupart des autres corticoïdes, elle n'est pas métabolisée.

Excrétion dans le lait maternel

Aucune donnée n'est disponible sur la dexaméthasone. De petites quantités de glucocorticoïdes sont excrétées dans le lait maternel, l'exposition du nourrisson étant généralement inférieure à 1/100 de la dose systémiquement disponible chez la mère qui allaite. Néanmoins, avec l'utilisation de doses plus élevées ou pendant un traitement à long terme, l'allaitement doit être interrompu.

Biotransformation

Après injection intraveineuse de phosphate de dexaméthasone, le clivage de l'ester est très rapide. Les valeurs maximales de l'alcool dexaméthasone libre sont mesurées après 10 minutes.

Il est partiellement métabolisé par conjugaison avec l'acide glucuronique ou sulfurique dans le foie avec une excrétion ultérieure principalement par les reins.

Élimination

³ (source: Horby P. et al., 2020; ; doi:)

La demi-vie d'élimination sérique moyenne de la dexaméthasone chez l'homme adulte est de $4,1 \pm 1,3$ heures. La dexaméthasone est en grande partie éliminée par les reins dans l'urine sous forme d'alcool de dexaméthasone libre. Les lésions rénales n'affectent pas de manière significative l'élimination de la dexaméthasone. Dans les maladies hépatiques sévères, par exemple, hépatite, cirrhose du foie, ainsi que pendant la grossesse et l'administration d'œstrogènes, la demi-vie d'élimination des glucocorticoïdes est prolongée.

Chez l'homme, le phosphate de dexaméthasone est principalement excrété sous forme de dexaméthasone. Dans une moindre mesure, les molécules sont hydrogénées ou hydroxylées, ce qui donne les principaux métabolites 6-hydroxydexaméthasone et 20-dihydrodexaméthasone. Chez l'homme, 30-40 % de la quantité excrétée dans l'urine est liée à l'acide glucuronique ou à l'acide sulfurique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Chez la souris et le rat, la DL_{50} 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 DL_{50} 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. Les intoxications induites par les corticoïdes ne sont pas connues. Lors d'un traitement à plus long terme avec des doses supérieures à 1,5 mg/jour, des effets indésirables prononcés peuvent être attendus (voir rubrique 4.8).

Potentiel mutagène et cancérigène

Les résultats des études disponibles pour 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 les rats, les souris, les hamsters, les lapins, les chiens et les primates ; pas chez les chevaux et les moutons. Dans certains cas, ces divergences étaient associées à des anomalies du système nerveux central et du cœur. Chez les primates, des effets dans le cerveau ont été observés après exposition. De plus, la croissance intra-utérine peut être retardée. Tous ces effets ont été observés à des doses élevées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Créatinine
Citrates de sodium (pour l'ajustement du pH)
Edétate disodique
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
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

2 ans

Après ouverture de l'ampoule : Une fois ouvert, le médicament doit être utilisé immédiatement.

Durée de conservation après dilution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à 25 °C (à l'abri de la lumière) et à 2-8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2-8 °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 les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution et ouverture de l'ampoule, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre incolore de type I de 1 ml ou 2 ml avec un système d'ouverture OPC (One Point Cut). Les ampoules sont marquées d'un code d'anneau de couleur spécifique.

Les ampoules sont présentées dans une pochette et placées dans un emballage extérieur.

Présentations :

3, 10, 25, 50 ou 100 ampoules de 1 ml

5, 10, 25, 50 ou 100 ampoules de 2 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique.

Une fois ouvert, le médicament doit être utilisé immédiatement. Tout contenu restant doit être éliminé.

Le médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation. Seules des solutions claires exemptes de particules doivent être utilisées.

La solution injectable/pour perfusion de Dexaméthasone Kalceks doit de préférence être administrée par voie intraveineuse directe ou injectée dans le tube de perfusion. Cependant, les solutions injectables sont compatibles avec les solutions pour perfusion suivantes (250 ml et 500 ml) :

- 9 mg/ml (0,9 %) de solution de chlorure de sodium
- 50 mg/ml (5 %) de solution de glucose
- solution de Ringer.

Lors de la combinaison avec des solutions pour perfusion, les informations des fabricants respectifs sur leurs solutions pour perfusion, y compris les données sur la compatibilité, les contre-indications, les effets indésirables et l'interaction, doivent être prises en compte.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Dexamethasone Kalceks 4 mg/ml solution injectable/pour perfusion (1 ml) : BE663994
Dexamethasone Kalceks 4 mg/ml solution injectable/pour perfusion (2 ml) : BE663995

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

Date de première autorisation : 10/03/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 02/2025.
Date d'approbation du texte : 04/2026.