

Base file: NAT/H/xxxx/IB/1144G – CCDS update anaphylactic reaction – excipients + BE/H/xxxx/WS/0030 – CRASH-Study – MAT (NAT/H/xxxx/AC/1520/G) changes included
Updated with: NO/H/xxxx/WS/040 excipient guideline (sodium and benzalkonium chloride)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Celestone Chronodose, 3mg/ml + 4mg/ml, suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 3 mg de bétaméthasone sous forme de phosphate disodique de bétaméthasone et 3 mg d'acétate de bétaméthasone.

Excipients à effet notoire :

1 ml de flacon multidose: 0,2 mg de chlorure de benzalkonium ce qui équivaut à 0,2 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable pour injection intramusculaire, intra-articulaire, périarticulaire, intralésionnelle, intradermique et pour injection dans les tissus mous

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les glucocorticoïdes sont à considérer comme un traitement symptomatique de diverses affections, dont ils permettent en général d'atténuer ou de faire disparaître les phases d'exacerbation, par une administration à court ou moyen terme.

Injection intramusculaire

Affections rhumatologiques - Affections dermatologiques - Affections allergiques et autres, dont on sait qu'elles répondent à un traitement par corticoïdes - Bursite

Injection intra-articulaire et périarticulaire

Polyarthrite rhumatoïde - Ostéoarthrite

Injection directement dans les tissus mous

Bursite - Affections inflammatoires de la jointure telles que ténosynovite - Affections inflammatoires des muscles telles que fibrosite et myosite - Affections inflammatoires de la jointure

Injection intralésionnelle

Affections dermatologiques

Injection locale

Affections podologiques

Situations typiques

Etats allergiques

Etat de mal asthmatique - Asthme bronchique chronique - Rhinite allergique saisonnière ou aperiodique - Bronchite allergique sévère - Dermate de contact - Dermate atopique - Réactions d'hypersensibilité à des médicaments ou à des piqûres d'insectes

Maladies rhumatismales

Ostéoarthrite post-traumatique - Synovite ostéoarthritique - Polyarthrite rhumatoïde - Bursites aiguë et subaiguë - Epicondylite - Ténosynovite aiguë non spécifique - Myosite - Fibrosite - Tendinite -

Arthrite goutteuse aiguë - Rhumatisme psoriasique - Dorsalgie basse - Lumbago - Sciatique - Coccydynie - Torticolis - Kyste ganglionnaire

Maladies du collagène

Lupus érythémateux - Sclérodermie - Dermatomyosite

Maladies dermatologiques

Lésions hypertrophiques infiltrées localisées de lichen plan - Plaques psoriasiques - Granulome annulaire - Névrodermite (lichen simplex chronique) - Chéloïdes - Lupus érythémateux discoïde - Nécrobiose lipoïdique des diabétiques - Alopécie en aires

Affections podologiques

Bursite sous cor, sous durillon, sous épine calcanéenne, sous hallux rigidus et sur petit orteil varus - Kyste synovial - Ténosynovite - Périostite du cuboïde - Arthrite goutteuse aiguë - Métatarsalgie

Utilisation prénatale en prévention du syndrome de détresse respiratoire du prématuré

Traitement prophylactique de la maladie des membranes hyalines chez les prématurés lorsqu'on l'administre à la mère (avant la 32^{ème} semaine de la grossesse) avant la naissance

Il convient également d'envisager d'utiliser Celestone Chronodose à titre prophylactique lorsque l'on sait que le rapport lécithine/sphingomyéline est très faible chez le fœtus ou lorsque l'on enregistre une diminution du test de stabilité de la mousse sur le liquide amniotique.

Les corticoïdes **ne sont pas utiles** dans le traitement de la maladie des membranes hyalines après la naissance.

Maladies néoplasiques

Traitement palliatif des leucémies et lymphomes chez l'adulte ainsi que des leucémies aiguës chez l'enfant

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

LA DOSE EST VARIABLE ET DOIT ETRE ADAPTEE AUX BESOINS INDIVIDUELS DU PATIENT EN FONCTION DE L'AFFECTION TRAITEE, DE SA GRAVITE ET DE LA REPONSE DU PATIENT.

En cas de bursite (sous-deltoïdienne, sous-acromiale et prérotulienne), une injection de 1 ml directement dans la bourse soulage la douleur et rétablit l'amplitude totale des mouvements en quelques heures. Plusieurs injections dans la bourse à intervalles de 1 à 2 semaines sont habituellement nécessaires en cas de bursite aiguë récurrente et en cas d'exacerbations aiguës de bursite chronique.

Dans la tendinite, la myosite, la fibrosite, la ténosynovite, la péri-tendinite et les affections inflammatoires périarticulaires, 3 ou 4 injections locales de 1 ml chacune, à intervalles de 1 à 2 semaines, sont recommandées dans la plupart des cas. L'injection doit se faire dans les gaines tendineuses atteintes plutôt que dans les tendons proprement dit. En cas d'affection inflammatoire périarticulaire, la zone douloureuse doit être infiltrée. En cas d'apparition de ganglions des capsules articulaires, il faut injecter directement 0,5 ml dans les kystes ganglionnaires.

En cas de polyarthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrite, on peut obtenir un soulagement de la douleur, de l'endolorissement et de la raideur dans les 2 à 4 heures qui suivent l'injection intra-articulaire. Les doses sont comprises entre 0,25 et 2 ml, selon la taille de l'articulation à traiter.

Les doses recommandées sont:

- les grosses articulations (p.ex. le genou, la hanche): 1 à 2 ml
- les articulations moyennes (p.ex. le coude): 0,5 à 1 ml

- les petites articulations (p.ex. la main): 0,25 à 0,5 ml

Le soulagement dure habituellement de 1 à 4 semaines ou plus. En utilisant une méthode stérile, on introduit dans la cavité synoviale une aiguille de 29 à 24 G montée sur une seringue à aspiration vide et l'on prélève quelques gouttes de liquide synovial pour confirmer que l'aiguille est bien dans l'articulation. La seringue à aspiration est remplacée par la seringue contenant Celestone Chronodose et l'injection est alors pratiquée dans l'articulation.

En traitement intralésionnel, on injecte 0,2 ml/cm² de Celestone Chronodose, en intradermique et non en sous-cutané, au moyen d'une seringue à tuberculine munie d'une aiguille de 25 G de 1,27 cm. Il faut veiller à réaliser un dépôt uniforme de médicament dans le derme. La quantité totale injectée pour l'ensemble des sites d'injection ne doit pas dépasser 1 ml.

Affections du pied sensibles aux corticoïdes

On peut venir à bout d'une bursite sous un cor grâce à deux injections successives de 0,25 ml chacune. Dans des affections telles que hallux rigidus (déformation en flexion du gros orteil), petit orteil varus (déviation vers l'intérieur du petit orteil) et arthrite goutteuse aiguë, le début du soulagement peut intervenir rapidement. Une seringue à tuberculine munie d'une aiguille de 25 G de 1,9 cm convient pour la plupart des injections dans le pied. Pour la plupart des affections podologiques, on recommande d'utiliser des doses de 0,25 à 0,5 ml à intervalles de trois à sept jours. Dans l'arthrite goutteuse aiguë, des doses allant jusqu'à 1 ml peuvent s'avérer nécessaires.

En cas de réponse favorable, il faudra déterminer la dose d'entretien adéquate en diminuant progressivement la dose initiale, par petits paliers, à intervalles convenables, jusqu'à ce que l'on atteigne la dose la plus faible offrant une réponse clinique adéquate.

Mode d'administration

Agiter avant usage.

Administration systémique

Les maladies nécessitant des effets corticoïdiens systémiques peuvent être correctement contrôlées par des injections intramusculaires de Celestone Chronodose. L'action rapide et prolongée de ce produit fait qu'il convient bien pour débiter le traitement dans les cas aigus où l'on doit arriver à maîtriser rapidement l'inflammation tout en continuant de la contrôler. L'effet retard du médicament contribue à prévenir les recrudescences liées à un maintien irrégulier des effets corticoïdiens.

Dans la plupart des cas, on commence le traitement par une injection intramusculaire de 1 ml de Celestone Chronodose et on répète cette injection une fois par semaine ou plus, si nécessaire. Dans les cas moins graves, des doses plus faibles s'avéreront généralement suffisantes. En cas de maladie grave (par exemple, état de mal asthmatique ou lupus érythémateux disséminé), il faudra parfois 2 ml pour débiter le traitement.

La dose initiale doit être gardée ou doit être adaptée jusqu'à ce que l'on obtienne une réponse satisfaisante. Si, après un délai raisonnable, on n'observe aucune réponse clinique satisfaisante, on interrompra le traitement par une réduction progressive de la dose de Celestone Chronodose et on choisira un autre traitement adapté.

Administration locale

Si l'on souhaite une co-administration, Celestone Chronodose peut être mélangé, dans la seringue et non dans le vial, avec du chlorhydrate de lidocaïne à 1 ou 2%, avec du chlorhydrate de procaïne ou avec des anesthésiques locaux similaires, en utilisant des formulations qui ne contiennent pas de parabens. Il faut éviter d'utiliser des anesthésiques contenant du méthylparaben, du propylparaben, du phénol, etc. La dose requise de Celestone Chronodose est d'abord prélevée du vial dans la seringue. Ensuite, on prélève l'anesthésique local et l'on secoue brièvement la seringue.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Hypersensibilité aux corticoïdes;
- Infections fongiques systémiques.

Celestone Chronodose ne peut pas être utilisé pour l'administration intrarachidienne.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Celestone Chronodose ne peut être utilisé pour l'administration intraveineuse ou sous-cutanée.

Des événements neurologiques graves, dont certains ont entraîné la mort, ont été signalés avec l'injection épidurale de corticostéroïdes. Les événements spécifiques signalés comprennent, entre autres, l'infarctus de la moelle épinière, la paraplégie, la quadriplégie, la cécité corticale et l'accident vasculaire cérébral. Ces événements neurologiques graves ont été signalés avec et sans l'utilisation de la fluoroscopie. La sécurité et l'efficacité de l'administration épidurale de corticostéroïdes n'ont pas été établies, et les corticostéroïdes ne sont pas approuvés pour cette utilisation.

DES TECHNIQUES ANTISEPTIQUES SONT NECESSAIRES.

Celestone Chronodose contient deux esters de bétaméthasone, dont l'un, le phosphate sodique de bétaméthasone, disparaît rapidement de l'endroit d'injection. Par conséquent, lorsqu'il utilise ce produit, le médecin doit tenir compte du fait que cette portion soluble de Celestone Chronodose peut avoir un effet systémique.

Les corticoïdes ne sont pas indiqués pour traiter des membranes hyalines après la naissance. En cas de traitement prophylactique de la maladie des membranes hyalines chez des prématurés, il ne faut pas administrer de corticoïdes à des femmes enceintes atteintes de pré-éclampsie ou d'éclampsie ou présentant des signes de lésions placentaires.

L'injection intramusculaire de corticoïdes doit se faire profondément dans des masses musculaires importantes, afin d'éviter une atrophie tissulaire locale.

Celestone Chronodose en injection intramusculaire doit être administré avec prudence chez les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique.

L'injection des corticoïdes dans les tissus mous, intralésionnelle et intra-articulaire peut induire des effets systémiques aussi bien que des effets locaux.

Il est indispensable de pratiquer un examen de tout liquide éventuellement présent dans l'articulation, afin d'exclure un processus septique. Il faut éviter l'injection locale dans une articulation préalablement infectée. Une nette augmentation de la douleur et du gonflement local, une diminution supplémentaire de la mobilité articulaire, de la fièvre et un malaise doivent faire penser à une arthrite septique. Si le diagnostic d'infection est confirmé, il faut instaurer un traitement antimicrobien approprié.

Il ne faut pas injecter de corticoïdes dans des articulations instables, dans des zones infectées ou dans les espaces intervertébraux. Des injections répétées dans des articulations atteintes d'ostéoarthrite peuvent aggraver la destruction de l'articulation. Il faut éviter d'injecter directement des corticoïdes dans les tendons car des ruptures tendineuses sont apparues ultérieurement.

De rares cas de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques avec un risque de choc se sont produits chez des patients recevant des corticoïdes par voie parentérale. Des mesures de précaution appropriées doivent être prises chez les patients qui ont des antécédents de réaction allergique aux corticoïdes.

Lors de corticothérapie prolongée, il faut envisager de passer de l'administration parentérale à l'administration orale après avoir soupesé les bénéfices et les risques potentiels.

Les glucocorticoïdes peuvent masquer certains signes d'infection et de nouvelles infections peuvent survenir durant leur utilisation. Une diminution de la résistance et une difficulté à localiser l'infection peuvent être observées lors de l'utilisation de glucocorticoïdes.

Une utilisation prolongée peut donner lieu à une cataracte sous-capsulaire postérieure (surtout chez l'enfant) ou à un glaucome avec lésion possible des nerfs optiques, et peut aggraver les infections oculaires secondaires dues à des champignons ou à des virus. Il y a lieu de procéder régulièrement à un examen ophtalmologique, surtout en cas de traitement prolongé (plus de 6 semaines).

Des doses moyennes et élevées de corticoïdes peuvent induire une augmentation de la tension artérielle, une rétention hydrosodée et une augmentation de l'excrétion du potassium. Un régime désodé et des suppléments de potassium peuvent être envisagés. Tous les corticoïdes augmentent l'excrétion du calcium.

LES PATIENTS SOUS CORTICOTHERAPIE NE PEUVENT RECEVOIR LES TRAITEMENTS SUIVANTS:

- VACCINATION ANTI-VARIOLIQUE;
- AUTRES METHODES D'IMMUNISATION (SURTOUT EN CAS DE DOSE ELEVEE) EN RAISON DE RISQUES DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES ET D'UNE INSUFFISANCE DE LA REponse DES ANTICORPS.

Toutefois, les patients qui prennent des corticoïdes comme traitement substitutif, peuvent être immunisés (par exemple, maladie d'Addison).

Les patients, surtout les enfants, recevant des doses immunosuppressives de corticoïdes doivent être avertis afin d'éviter toute exposition à la varicelle ou à la rougeole.

En cas de tuberculose active, la corticothérapie devrait se limiter aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée dans lesquels on utilise les corticoïdes en association à un schéma thérapeutique antituberculeux adéquat.

Si les corticoïdes sont indiqués chez des patients atteints de tuberculose latente ou réagissant à la tuberculine, un contrôle strict est nécessaire parce qu'il peut se produire une réactivation de la maladie. Lors de corticothérapie prolongée, les patients doivent recevoir une chimioprophylaxie. Si on utilise de la rifampicine dans un programme chimioprophylactique, il ne faut pas perdre de vue son effet renforçateur de la clairance hépatique métabolique des corticoïdes; il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose du corticoïde.

L'insuffisance corticosurrénalienne secondaire induite par le médicament peut être minimisée par une diminution progressive du dosage. Cette insuffisance relative peut encore durer quelques mois après l'interruption du traitement; si l'on observe encore un état de stress pendant cette période, il faut alors instaurer un nouveau traitement hormonal. Etant donné que la sécrétion de minéralocorticoïdes peut être altérée, il faut prévoir une administration simultanée d'un minéralocorticoïde et/ou de sel.

Les glucocorticoïdes exercent un effet plus important en cas d'hypothyroïdie ou de cirrhose.

Etant donné le risque de perforation de la cornée, les glucocorticoïdes doivent être administrés avec précaution en cas d'herpès oculaire simple.

Une instabilité émotionnelle et des tendances psychotiques existantes peuvent être exacerbées par les corticoïdes.

La prudence est de mise en cas de:

Colite ulcéreuse non spécifique - Perforation imminente d'abcès et d'autres infections pyogènes - Diverticulite - Anastomose intestinale - Ulcère gastro-duodénal - Insuffisance rénale - Hypertension - Ostéoporose - Myasthénie grave.

Comme les corticoïdes peuvent perturber la croissance des nourrissons et des enfants et inhiber la production endogène des corticoïdes, il convient de surveiller attentivement leur croissance et leur développement en cas de traitement prolongé.

Les corticoïdes peuvent parfois modifier la motilité et le nombre des spermatozoïdes chez certains patients.

Des cas de rupture du tendon ont été rapportés lorsque les corticoïdes et les fluoroquinolones sont administrés séparément. Dès lors, leur administration simultanée peut augmenter le risque.

Une surveillance particulière du patient s'impose dans les situations suivantes: tuberculose, herpès simplex oculaire, glaucome, psychoses aiguës, ulcère gastrique actif ou latent, syndrome de Cushing, insuffisance rénale, hypertension, ostéoporose, diabète, tendances psychotiques, infections virales et bactériennes, insuffisance cardiaque, épilepsie difficile à traiter, retard de croissance, diverticulite, anastomose intestinale récente, tendance thrombo-embolique ou thrombophlébite, myasthénie grave, grossesse.

Celestone Chronodose contient du chlorure de benzalkonium, ce qui peut provoquer de l'irritation et des réactions cutanées.

Celestone Chronodose contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale (y compris par voie intranasale, inhalée et intraoculaire). En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche des causes de ces troubles, notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Les résultats d'une étude clinique unique, multicentrique, randomisée et contrôlée versus un autre corticostéroïde, l'hémisuccinate de méthylprednisolone, ont montré une augmentation de la mortalité précoce (à 2 semaines) et de la mortalité tardive (à 6 mois) chez les patients présentant un traumatisme crânien ayant reçu de la méthylprednisolone en comparaison avec le placebo. Les causes de la mortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient 0,2 mg de chlorure de benzalkonium dans chaque flacon multidose de 1 ml, ce qui équivaut à 0,2 mg/ml.

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

Interactions avec d'autres médicaments

L'association avec le phénobarbital, la rifampicine, la phénytoïne ou l'éphédrine peut augmenter le métabolisme des corticoïdes, avec pour conséquence une diminution de l'effet thérapeutique.

Chez les patients qui reçoivent simultanément un corticoïde et un œstrogène, il faut surveiller l'apparition d'effets corticoidiens excessifs.

L'administration simultanée de corticoïdes et de glucosides cardiotoniques peut accroître le risque d'arythmies ou de toxicité digitalique liées à l'hypokaliémie. Il arrive souvent que les patients qui utilisent des glucosides cardiotoniques prennent également des diurétiques induisant une déplétion potassique; dans ce cas, il est indispensable de réaliser des dosages du potassium. Les corticoïdes peuvent aggraver la déplétion potassique induite par l'amphotéricine B. Chez tous les patients qui prennent l'une de ces associations médicamenteuses, il convient de surveiller étroitement les électrolytes sériques, en particulier le potassium sérique.

L'utilisation simultanée de corticoïdes et d'anticoagulants de type coumarinique peut augmenter ou diminuer les effets anticoagulants, ce qui peut rendre nécessaire une adaptation de la posologie.

Les corticoïdes peuvent diminuer la concentration des taux sanguins de salicylates. En cas d'hypoprothrombinémie, il convient d'être prudent dans l'utilisation de l'acide acétylsalicylique pendant une corticothérapie.

L'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou l'alcool peut se traduire par une augmentation du risque de développer un ulcère gastro-intestinal ou par l'aggravation d'un ulcère existant.

Chez les diabétiques, il est parfois nécessaire d'adapter la dose des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, étant donné l'effet hyperglycémiant intrinsèque des glucocorticoïdes.

L'association à la somatotrophine peut inhiber la réponse à cette hormone. Des doses de bétaméthasone supérieures à 300 - 450 mcg (0,3 à 0,45 mg) par m² de surface corporelle et par jour sont à éviter pendant l'administration de somatotrophine.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Autres formes d'interactions

Interactions avec les tests de laboratoire

Les corticoïdes peuvent influencer le test de réduction au nitrobleu de tétrazolium et donner des résultats faussement négatifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Certaines expériences animales ont montré que des doses élevées de glucocorticoïdes administrées pendant la gestation peuvent être à l'origine de malformations fœtales.

Etant donné le manque d'études tératologiques adéquates chez l'homme, les glucocorticoïdes ne peuvent être administrés pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en âge fertile, qu'après avoir bien évalué les effets salutaires attendus et les risques éventuels de ces médicaments pour la mère, l'embryon ou le fœtus.

Des données publiées montrent que l'utilisation prophylactique de corticoïdes après la 32^{ème} semaine de grossesse est toujours controversée. Dès lors, le médecin devrait comparer les avantages et les risques potentiels pour la mère et le fœtus lorsqu'il utilise des corticoïdes après la 32^{ème} semaine de grossesse.

Les corticoïdes ne sont pas indiqués pour traiter des membranes hyalines après la naissance.

En cas de traitement prophylactique de la maladie des membranes hyalines chez des prématurés, il ne faut pas administrer de corticoïdes à des femmes enceintes atteintes de pré-éclampsie ou d'éclampsie, ou présentant des signes de lésions placentaires.

Les nouveau-nés dont la mère a reçu pendant la grossesse des doses substantielles de glucocorticoïdes, doivent faire l'objet d'un examen attentif afin de dépister une insuffisance corticosurrénale ou, plus rarement, une cataracte congénitale.

Allaitement

Les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Compte tenu que Celestone Chronodose risque d'induire des effets secondaires indésirables chez les enfants nourris au sein, il convient de prendre une décision concernant l'interruption de l'allaitement ou l'arrêt du médicament, en prenant en considération l'importance du médicament pour la mère.

Les femmes qui ont reçu des corticoïdes pendant leur grossesse, doivent être suivies pendant et après les contractions et pendant l'accouchement pour détecter toute insuffisance cortico-surrénalienne due au stress provoqué par la naissance.

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

Bien que les troubles de la vue fassent partie des effets indésirables rares, les patients qui conduisent des véhicules ou des machines doivent en être informés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec Celestone Chronodose, qui sont les mêmes que ceux mentionnés pour les autres corticoïdes, sont liés à la fois à la dose et à la durée du traitement.

Comme effets indésirables des corticoïdes en général, signalons surtout les effets suivants:

Troubles hydriques et électrolytiques

Rétention sodée - Perte de potassium - Alcalose hypokaliémique - Rétention aqueuse - Insuffisance cardiaque congestive chez les patients prédisposés - Hypertension

Musculo-squelettiques

Faiblesse musculaire - Perte des masses musculaires - Ostéoporose - Fractures vertébrales par tassement - Nécrose aseptique - Rupture du tendon - Myopathie stéroïdienne - Fracture pathologique - Instabilité de l'articulation - Aggravation des symptômes myasthéniques en cas de myasthénie

Gastro-intestinaux

Hoquet - Ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie - Pancréatite - Distension abdominale - Œsophagite ulcérate

Dermatologiques

Atrophie cutanée - Cicatrisation déficiente - Peau fine et fragile - Pétéchies et ecchymoses - Réactions d'hypersensibilité - Dermate allergique - Œdème angioneurotique

Neurologiques

Convulsions - Augmentation de la tension intracrânienne (pseudotumeur cérébrale) - Vertige - Mal de tête

Endocriniens

Menstruation irrégulière - Etat cushingoïde - Inhibition de la croissance chez l'enfant - Inhibition de l'axe hypophysio-surrénalien - Diminution de la tolérance glucidique - Manifestations de diabète sucré latent - Augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémifiants oraux chez les diabétiques

Ophthalmiques

Cataracte sous-capsulaire postérieure - Augmentation de la tension intraoculaire - Glaucome - Exophtalmie - Vision floue (voir rubrique 4.4).

Métaboliques

Bilan azoté négatif dû au catabolisme protidique - Lipomatose - Prise de poids

Psychiatriques

Euphorie - Humeur instable - Troubles de la personnalité et dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes - Insomnie

Autres

Réactions anaphylactiques ou allergiques - Des réactions hypotensives ou des réactions se référant au choc peuvent se produire

LES REACTIONS INDÉSIRABLES SUIVANTES PEUVENT ETRE OBSERVEES LORS D'UNE CORTICOTHERAPIE PAR VOIE PARENTERALE:

Des cas rares de cécité associés à un traitement intralésionnel au niveau du visage et de la tête - Hyperpigmentation ou hypopigmentation - Atrophie sous-cutanée et cutanée - Abscès stériles - Exacerbation post-injection (après utilisation intra-articulaire) - Arthropathie de type Charcot

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **en Belgique:** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg. L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage aigu de glucocorticoïdes, y compris la bétaméthasone, ne met pas la vie du patient en danger.

Sauf en cas de doses extrêmes, il est peu probable que quelques jours de surdosage en glucocorticoïdes aient des conséquences néfastes, en cas d'absence de contre-indications spécifiques comme le diabète, le glaucome, l'ulcère gastrique actif, ou lorsque l'on administre des médicaments tels que digitaliques, anticoagulants coumariniques ou diurétiques d'épargne potassique.

Un surdosage chronique peut induire la maladie de Cushing iatrogène (faciès lunaire, impuissance, aménorrhée).

Mesures

Les complications résultant des effets métaboliques du corticoïde ou des effets délétères de la maladie principale ou des maladies concomitantes, ainsi que les complications résultant d'interactions médicamenteuses doivent être traitées de manière appropriée. Il faut assurer des apports liquidiens adéquats et surveiller les électrolytes dans le sérum et l'urine, en accordant une attention toute particulière au bilan sodé et potassique. Si nécessaire, il faut traiter les déséquilibres électrolytiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: corticoïde à usage systémique, glucocorticoïde, code ATC: H02A B01.

La bétaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse (9 alpha-fluoro-16 bêta-méthylprednisolone). La bétaméthasone exerce une forte activité anti-inflammatoire, immunosuppressive et anti-allergique.

La bétaméthasone ne présente aucun effet minéralocorticoïde cliniquement significatif.

Les glucocorticoïdes diffusent à travers les membranes cellulaires et forment des complexes avec des récepteurs spécifiques du cytoplasme. Ces complexes pénètrent ensuite dans le noyau cellulaire, se fixent à l'ADN (chromatine) et stimulent la transcription de l'ARN messenger et la synthèse des protéines de diverses enzymes. Ces dernières seraient finalement responsables des effets observés lors de l'utilisation systémique de glucocorticoïdes. Outre leur effet important sur le processus inflammatoire et immunitaire, les glucocorticoïdes influencent également le métabolisme des hydrates de carbone, des protéines et des lipides. Enfin, ils ont aussi un effet sur le système cardiovasculaire, les muscles du squelette et le système nerveux central.

Effet sur le processus inflammatoire et immunitaire

Les propriétés des effets anti-inflammatoires, immunosuppressives et anti-allergiques des glucocorticoïdes sont à l'origine d'une part très importante de leurs applications thérapeutiques. Les principaux aspects de ces propriétés sont les suivants: diminution des cellules immuno-actives au niveau du foyer inflammatoire, diminution de la vasodilatation, stabilisation des membranes lysosomiales, inhibition de la phagocytose, diminution de la production de prostaglandines et de substances apparentées.

L'activité anti-inflammatoire est d'environ 25 fois plus élevée que celle de l'hydrocortisone, et 8 à 10 fois plus élevée que celle de la prednisolone (sur base pondérale). 100 mg d'hydrocortisone sont équivalents à 4 mg de bétaméthasone.

Effet sur le métabolisme des hydrates de carbone et des protéines

Les glucocorticoïdes stimulent le catabolisme des protéines. Dans le foie, les acides aminés libérés sont convertis en glucose et en glycogène par le processus de la néoglucogénèse. L'absorption de glucose dans les tissus périphériques diminue, ce qui conduit à une hyperglycémie et une glucosurie, surtout chez les patients à prédisposition diabétique.

Effet sur le métabolisme des lipides

Les glucocorticoïdes ont une action lipolytique. Cette lipolyse est plus prononcée au niveau des membres. Ils ont en outre un effet de lipogénèse qui se manifeste surtout au niveau du tronc, du cou et de la tête. L'ensemble des effets se traduit par une redistribution des dépôts lipidiques.

L'activité pharmacologique maximale des corticoïdes apparaît plus tard que les pics sériques, ce qui indiquerait que la plupart des effets de ces médicaments ne reposent pas sur des actions médicamenteuses directes, mais bien sur la modification de l'activité enzymatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le phosphate disodique de bétaméthasone et l'acétate de bétaméthasone sont résorbés à partir de l'endroit d'injection et induisent des effets thérapeutiques et d'autres effets pharmacologiques tant localement qu'au niveau systémique.

Le phosphate disodique de bétaméthasone est très soluble dans l'eau et est métabolisé dans l'organisme en bétaméthasone, le corticoïde biologiquement actif. 4 mg de phosphate disodique de bétaméthasone représentent l'équivalent de 3 mg de bétaméthasone.

L'acétate de bétaméthasone, presque insoluble dans l'eau, est en suspension dans la préparation de Celestone Chronodose. Cet ester de corticoïde est hydrolysé lentement de la place d'injection.

Après administration orale et parentérale, la demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est > 5 heures. La demi-vie biologique se situe entre 36 et 54 heures. Après l'injection IM, des pics de concentration plasmatique de phosphate disodique de bétaméthasone sont enregistrés après 60 minutes, et le corticoïde est presque complètement excrété le premier jour. L'activité pharmacologique persiste après la disparition des taux plasmatiques mesurables.

La bétaméthasone est métabolisée au niveau du foie. La bétaméthasone se lie principalement à l'albumine. Chez les patients qui présentent une affection hépatique, sa clairance est plus lente ou retardée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables, azote.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois

Après la première ouverture: La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours à une température entre 20 ° C - 25 ° C.

Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant un maximum de 7 jours à une température entre 20 ° C - 25 ° C.

D'autres conditions de conservation et d'utilisation sont à la charge de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Agiter avant usage

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements de 1 flacon multidose de 1 ml

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Organon Belgium
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

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

BE032891

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

Date de première autorisation : 1 mars 1967
Date de dernier renouvellement : 13 septembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2021