

Base file: NAT/H/xxxx/IB/1144G – CCDS update anaphylactic reaction – excipients
Updated with: Updated with: BE/H/xxxx/WS/057 -EU excipient update benzyl alcohol and sodium (closing seq:MAT
integrated and latest update Appendix V)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diprophos Disposable Syringe 5 mg + 2 mg/1 ml suspension injectable
Diprophos Disposable Syringe 10 mg + 4 mg/2 ml suspension injectable
Diprophos Ampoule 5 mg + 2 mg/1 ml suspension injectable
Diprophos Ampoule 10 mg + 4 mg/2 ml suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dipropionate de bétaméthasone 6,43 mg/ml (équivalent à 5 mg de bétaméthasone) et phosphate disodique de bétaméthasone 2,63 mg/ml (équivalent à 2 mg de bétaméthasone).

Excipients à effet notoire :

Diprophos contient 9mg d'alcool benzylique par ml.

Diprophos contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La corticothérapie constitue un traitement adjuvant, et non pas une substitution au traitement conventionnel.

Administration intramusculaire

Diprophos est indiqué dans le traitement de diverses affections rhumatologiques, dermatologiques, allergiques, des affections du collagène et autres, connues pour leur réponse à un traitement aux corticoïdes.

Administration musculo-squelettique (administration intra-articulaire et péri-articulaire et administration directe dans les tissus mous)

Comme traitement adjuvant en administration de courte durée (pour permettre au patient de surmonter un épisode aigu ou une exacerbation) lors d'ostéoarthrite, de polyarthrite rhumatoïde

Administration intralésionnelle

En cas d'affections dermatologiques

Administration locale dans le pied

Comme traitement adjuvant en administration de courte durée (pour permettre au patient de surmonter un épisode aigu ou une exacerbation) lors de bursite sous cor, sous durillon, sous épine calcanéenne, sous hallux rigidus et sur le petit orteil, kystes synoviaux, métatarsalgie de Morton, ténosynovite, périostite du cuboïde

Situations typiques

Etats allergiques

Etat de mal asthmatique, asthme bronchique chronique, rhinite allergique saisonnière ou aperiodique, bronchite allergique sévère, dermatite de contact, dermatite atopique, rhume des foins, œdème angio-neurotique, maladie du sérum, réactions d'hypersensibilité à des médicaments ou à des piqûres d'insectes

Maladies rhumatismales

Ostéoarthrite, polyarthrite rhumatoïde, bursite, lumbago, sciatique, coccydynie, arthrite goutteuse aiguë, torticolis, kyste ganglionnaire, spondylarthrite ankylosante, radiculite, exostose, fasciite

Maladies dermatologiques

Dermatite atopique (eczéma nummulaire), névrodermite (lichen simplex circonscrit), dermatite de contact, actinite solaire grave, urticaire, lichen plan hypertrophique, nécrobiose lipoidique des diabétiques, alopecie en aires, lupus érythémateux discoïde, psoriasis, chéloïdes, pemphigus, dermatite herpétiforme, acné kystique

Maladies du collagène

Lors d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas sélectionnés de lupus érythémateux disséminé, de périartérite noueuse, de sclérodermie et de dermatomyosite

Maladies néoplasiques

Pour le traitement palliatif des leucémies et lymphomes chez l'adulte ainsi que des leucémies aiguës chez l'enfant

Autres conditions

Syndrome génitosurrénal, rectocolite hémorragique, iléite régionale, sprue, dyscrasies sanguines sensibles aux corticoïdes, néphrite, syndrome néphrotique

Si une insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire se présente, on peut la traiter en administrant Diprophos, mais il faut y ajouter des minéralocorticoïdes, le cas échéant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Agiter avant usage.

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.

Posologie

La dose doit être la plus faible possible et la période d'administration la plus courte possible.

La dose initiale doit être maintenue ou adaptée jusqu'à ce que l'on ait 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 Diprophos et on choisira un autre traitement adapté.

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

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

L'administration systémique

Pour un traitement systémique, on commence, dans la plupart des affections, par l'injection de 1 à 2 ml, que l'on répète en cas de besoin. Le produit est administré en injection intramusculaire (IM) profonde dans la fesse. La dose et la fréquence d'administration dépendent de la gravité de l'état du patient et de la réponse thérapeutique. Au début, on peut être amené à administrer 2 ml lors d'une maladie grave telle qu'un lupus érythémateux disséminé ou un état de mal asthmatique, qui a été soulagé par des mesures salvatrices appropriées.

Diverses maladies dermatologiques répondent très bien à une injection IM de 1 ml de Diprophos, que l'on répète en fonction de la réponse de l'affection.

Dans les affections respiratoires, on a obtenu un soulagement des symptômes dans les quelques heures qui ont suivi l'injection IM de Diprophos. On obtient un contrôle efficace des symptômes avec 1 à 2 ml en cas d'asthme bronchique, de rhume des foins, de bronchite allergique et de rhinite allergique.

Dans le traitement de la bursite aiguë ou chronique, on obtient d'excellents résultats avec une injection IM de 1 à 2 ml de Diprophos, répétée en cas de besoin.

L'administration locale

La co-administration d'un anesthésique local est rarement nécessaire (l'injection est pratiquement indolore). Si l'on souhaite administrer simultanément un anesthésique local, Diprophos peut être mélangé (dans la seringue, pas dans le flacon) avec du chlorhydrate de lidocaïne (1 ou 2%), avec du chlorhydrate de procaïne (1 ou 2 %), ou avec des anesthésiques locaux similaires, en utilisant des préparations sans parabens. Il faut éviter d'utiliser des anesthésiques contenant du méthylparaben, du propylparaben, du phénol, etc. La dose requise de Diprophos est d'abord prélevée du flacon dans la seringue. Ensuite, on prélève l'anesthésique local et on secoue brièvement la seringue.

En cas de bursite aiguë: (sous-deltaïdienne, sous-acromiale et prérotulienne)
une injection de 1 ou 2 ml directement dans la bourse soulage la douleur et rétablit l'amplitude totale des mouvements en quelques heures.

En cas de bursite chronique:

Lorsqu'on a obtenu une réponse favorable après un traitement aigu, on peut diminuer la dose.

En cas de tendinite, ténosynovite et péri-tendinite:

aiguë: une injection pour déjà améliorer l'état du patient.

chronique: une répétition peut être nécessaire mais elle dépend de l'état du patient.

En cas de polyarthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrite:

Après avoir administré 0,5 à 2 ml de Diprophos en intra-articulaire, on peut arriver à soulager en deux à quatre heures la douleur, l'endolorissement et la raideur associés à la polyarthrite rhumatoïde et à l'ostéoarthrite. Dans la majorité des cas, la durée du soulagement ainsi obtenu, qui varie fortement pour les deux maladies, est de quatre semaines ou plus. L'injection intra-articulaire de Diprophos est bien tolérée par l'articulation et les tissus périarticulaires.

Les doses recommandées sont:

les grosses articulations (p.ex. le genou, la hanche) : 1 ml à 2 ml

les moyennes articulations (p.ex. le coude) : 0,5 à 1 ml

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

En cas d'affections dermatologiques:

Les affections dermatologiques peuvent répondre à l'administration intralésionnelle de Diprophos. La réponse de certaines lésions non directement traitées peut être due à un léger effet systémique du médicament.

On injecte 0,2 ml/cm² de Diprophos en intradermique (pas en sous-cutané) au moyen d'une seringue à tuberculine munie d'une aiguille de 26 G. La quantité totale injectée pour l'ensemble des sites d'injection ne doit pas dépasser 1 ml.

En cas d'affections du pied sensibles aux corticoïdes.

On a pu 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.

Les doses recommandées avec des intervalles d'environ une semaine:

bursite sous cor: 0,25 - 0,5 ml
 sous épine calcanéenne: 0,5 ml
 sous hallux rigidus: 0,5 ml
 sur petit orteil varus: 0,5 ml
kyste synovial: 0,25 - 0,5 ml
métatarsalgie de Morton: 0,25 - 0,5 ml
ténosynovite: 0,5 ml
périostite du cuboïde: 0,5 ml
arthrite goutteuse aiguë: 0,5 - 1 ml

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.

Chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique, Diprophos NE PEUT PAS être administré par voie intramusculaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diprophos 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.

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

Le fait de supprimer ou de diminuer brusquement l'administration, lors d'une utilisation chronique (en cas de doses très élevées, déjà après une courte période), ou lors d'une augmentation des besoins en corticoïdes (à la suite d'un stress: infection, trauma, intervention chirurgicale), peut précipiter une insuffisance corticosurrénalienne. Il est donc nécessaire de diminuer progressivement la dose. Dans les situations de stress, il est parfois nécessaire d'administrer à nouveau des corticoïdes ou d'augmenter la dose.

La diminution de la dose doit donc s'effectuer sous surveillance médicale étroite et il est parfois nécessaire de surveiller le patient pendant une période pouvant aller jusqu'à 1 an après l'arrêt d'un traitement prolongé ou à doses élevées.

Les symptômes d'insuffisance corticosurrénalienne sont les suivants: malaises, faiblesse musculaire, troubles mentaux, léthargie, douleurs musculaires et osseuses, desquamation de la peau, dyspnée, anorexie, nausées, vomissements, fièvre, hypoglycémie, hypotension, déshydratation, voire décès consécutif à l'interruption brusque du traitement. Le traitement de l'insuffisance corticosurrénalienne consistera en l'administration de corticoïdes, de minéralocorticoïdes, d'eau, de chlorure de sodium et de glucose.

L'injection intraveineuse rapide de doses élevées de corticoïdes peut provoquer un collapsus cardiovasculaire; c'est la raison pour laquelle l'injection doit être administrée en un laps de temps de 10 minutes.

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

Pour l'injection intra-articulaire, il est important de savoir que:

- Ce type d'administration peut avoir des effets locaux et systémiques.
- 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 la substance des tendons car des ruptures tendineuses peuvent survenir ultérieurement.

Les injections intramusculaires de corticoïdes doivent se faire profondément dans des masses musculaires importantes, afin d'éviter une atrophie tissulaire locale.

L'administration d'un corticoïde dans un tissu mou ou son administration intralésionnelle et intra-articulaire peuvent induire des effets systémiques et locaux.

Groupes à risque spécifiques

Chez le diabétique, la bétaméthasone ne peut être utilisée que sur une courte période et uniquement sous surveillance médicale étroite, étant donné ses propriétés glucocorticoïdes (transformation des protéines en glucose).

On observe une augmentation de l'effet glucocorticoïde chez les patients qui présentent une hypothyroïdie ou une cirrhose.

Il y a lieu d'éviter l'utilisation de Diprophos en cas d'herpès simplex oculaire, compte tenu de la possibilité d'une perforation de la cornée.

Des troubles psychotiques peuvent apparaître lors d'un traitement à base de corticoïdes. Des prédispositions à des instabilités émotionnelles ou psychotiques peuvent s'aggraver pendant un traitement à base de corticoïdes.

La prudence est de mise en cas:

- de colite ulcéreuse non spécifique, de perforation imminente, d'abcès et d'autres infections pyogènes;
- de diverticulite;
- d'anastomose intestinale;
- d'ulcère gastroduodéal;
- d'insuffisance rénale;
- d'hypertension;
- d'ostéoporose;
- de myasthénie grave;
- de glaucome;
- de psychoses aiguës;
- d'infections virales et bactériennes;
- de retard de croissance;
- de tuberculose;
- de syndrome de Cushing;
- de diabète;
- d'insuffisance cardiaque;
- d'épilepsie difficile à traiter;
- de tendance thrombo-embolique ou thrombophlébite;
- de grossesse.

Etant donné que les complications du traitement par corticoïdes dépendent de la dose et de la durée du traitement, il faut tenir compte du rapport risques/avantages pour chaque patient, en ce qui concerne la dose et la durée du traitement.

Les corticoïdes peuvent masquer certains signes d'infection ou rendre plus difficile la détection de l'infection. En raison d'une diminution de la résistance, de nouvelles infections peuvent survenir en cours d'utilisation.

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. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les dérivés synthétiques, sauf s'ils sont utilisés à doses élevées. Un régime désodé et des suppléments de potassium peuvent être envisagés. Tous les corticoïdes augmentent l'excrétion du calcium.

LES PATIENTS SOUS CORTICOTHÉRAPIE NE PEUVENT RECEVOIR LES TRAITEMENTS SUIVANTS:

- VACCINATION ANTI-VARIOLIQUE,
- AUTRES MÉTHODES D'IMMUNISATION (SURTOUT EN CAS DE DOSE ÉLEVÉE) EN RAISON DES RISQUES DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES ET D'UNE INSUFFISANCE DE LA RÉPONSE 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 le corticoïde est utilisé en association à un schéma thérapeutique antituberculeux adéquat.

Si les corticoïdes sont indiqués chez les patients atteints de tuberculose latente ou réagissant à la tuberculine, un contrôle strict est nécessaire car il peut se produire une réactivation de la maladie. Lors de corticothérapie prolongée, les patients doivent recevoir une chimioprophylaxie.

Si l'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 des corticoïdes.

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 mobilité et le nombre des spermatozoïdes chez certains patients.

Diprophos contient de l'alcool benzylique

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue.

Ne pas utiliser chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines).

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans).

De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent provoquer une acidose métabolique. Des précautions particulières doivent être prises lors de la prescription de Diprophos chez les nouveau-nés, les femmes enceintes ou allaitantes et les patients souffrant d'une maladie hépatique ou rénale.

Diprophos contient du sodium

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

Diprophos contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216), ce qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) et exceptionnellement, une gêne respiratoire.

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.

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.

LES PATIENTS SOUS CORTICOTHERAPIE NE PEUVENT RECEVOIR LES TRAITEMENTS SUIVANTS:

- VACCINATION ANTI-VARIOLIQUE,
- AUTRES METHODES D'IMMUNISATION (SURTOUT EN CAS DE DOSES ELEVEES) EN RAISON DES 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).

L'association avec des diurétiques tels que les thiazides peut augmenter le risque d'intolérance au glucose.

Il faut surveiller l'apparition d'effets corticoïdiens excessifs chez les patients qui reçoivent simultanément un corticoïde et un œstrogène.

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 justifier une adaptation de la posologie. Chez les patients qui prennent des anticoagulants en association à des glucocorticoïdes, il ne faut pas perdre de vue la possibilité d'une ulcération gastro-intestinale induite par les corticoïdes ou le risque accru d'hémorragie interne.

Les corticoïdes peuvent diminuer la concentration des taux sanguins des salicylates. Lorsqu'on diminue le dosage des corticoïdes ou que l'on supprime le traitement, les patients doivent être contrôlés pour vérifier la présence éventuelle d'un salicylisme. L'association des glucocorticoïdes avec des salicylates peut augmenter la fréquence et la sévérité d'un ulcère gastro-intestinal.

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 somatotropine 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 somatotropine.

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'interaction

Avec les tests de laboratoire

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

Lorsque le patient est traité par des corticoïdes, il faut en tenir compte lors de l'interprétation des paramètres et des analyses biologiques (tests cutanés, taux d'hormones thyroïdiennes,...).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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.

Grossesse

Lorsqu'une corticothérapie prénatale est indiquée, il faut peser le pour et le contre et comparer le bénéfice clinique par rapport aux effets indésirables (notamment l'inhibition de la croissance et l'augmentation du risque d'infection).

Dans certains cas, il est nécessaire de poursuivre le traitement corticoïdien pendant la grossesse ou même d'augmenter la dose (par exemple, en cas de corticothérapie substitutive).

L'administration intramusculaire de bétaméthasone induit une importante diminution de la fréquence des dyspnées chez le fœtus lorsque le produit est administré plus de 24 heures avant l'accouchement (avant la 32^{ème} semaine de gestation).

Des données publiées montrent que l'utilisation prophylactique de corticoïdes après la 32^{ème} semaine de grossesse est toujours controversée. Dès lors, le médecin devra 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 la maladie 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 enfants nés de mères qui ont pris des doses importantes de corticoïdes pendant leur grossesse, doivent être suivis attentivement afin de détecter d'éventuels signes d'insuffisance corticosurrénalienne.

Lorsque l'on a administré des injections de bétaméthasone à des mères avant la naissance, les nourrissons présentent une inhibition transitoire de l'hormone de croissance fœtale et, vraisemblablement, des hormones hypophysaires qui régulent la production de corticoïdes, à la fois par les parties définitives et les parties encore fœtales des surrénales du fœtus. Cependant, l'inhibition de l'hydrocortisone fœtale n'a pas interféré avec les réponses hypophyso-surrénaliennes au stress après la naissance.

Comme les corticoïdes traversent le placenta, les nouveau-nés et les bébés nés de mères qui ont reçu des corticoïdes pendant la majeure partie ou pendant une certaine partie de leur grossesse doivent faire l'objet d'un examen soigneux, afin de détecter, bien que très rare, une cataracte congénitale possible.

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 corticosurrénalienne due au stress provoqué par la naissance.

Allaitement

Les corticoïdes traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel.

Comme Diprophos risque d'induire des effets 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.

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

La prudence est de rigueur en ce qui concerne les effets centraux en cas d'administration de doses élevées (euphorie, insomnie) et en ce qui concerne les troubles de la vue qui peuvent survenir en cas de traitement prolongé.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec Diprophos, identiques à ceux mentionnés pour les autres corticoïdes, sont à la fois liés 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;

Troubles Musculo-squelettiques:

Faiblesse musculaire - Perte de la masse musculaire - Aggravation des symptômes myasthéniques en cas de myasthénie - Ostéoporose avec parfois douleurs osseuses intenses et fractures spontanées (fractures de compression vertébrale) - Nécrose aseptique osseuse (tête fémorale et humérale) - Rupture de tendon - Myopathie stéroïdienne - Fractures pathologiques - Instabilité du joint;

Troubles Cutanés:

Atrophie cutanée - Cicatrisation ralentie - Peau fragilisée et mince - Pétéchies - Ecchymoses - Dermite allergique - Œdème angioneurotique - Erythème facial - Transpiration augmentée - Urticaire;

Troubles Digestifs:

Ulcère gastrique avec perforation possible et hémorragie - Pancréatite - Distension abdominale - Perforation intestinale - Œsophagite ulcérate - Nausées - Vomissements;

Troubles Neurologiques:

Convulsions - Vertiges - Maux de tête - Céphalées - Augmentation de la pression intracrânienne (pseudo-tumeur cérébrale);

Troubles Psychiatriques:

Euphorie - Troubles de l'humeur - Modifications de la personnalité et dépression grave - Hyperirritabilité - Insomnie - Réactions psychotiques surtout chez les patients ayant des antécédents psychiatriques - Dépression;

Troubles Ophtalmiques:

Augmentation de la pression intra-oculaire (pseudo-tumeur cérébrale: voir neurologique); glaucome - Cataracte sous-capsulaire postérieure – Exophtalmie- Vision floue (voir rubrique 4.4).

Troubles Endocriniens:

Symptomatologie clinique du syndrome de Cushing - Troubles menstruels - Augmentation du besoin d'insuline ou d'antidiabétiques oraux chez les diabétiques - Inhibition de la croissance fœtale ou de la croissance chez l'enfant - Tolérance diminuée aux hydrates de carbone - Signes d'un diabète sucré latent - Inhibition secondaire de l'hypophyse et du cortex surrénalien, surtout néfaste en cas de stress (tel que traumatisme, intervention chirurgicale et maladie);

Troubles Métaboliques:

Bilan azoté négatif par dégradation des protéines - Lipomatose - Prise de poids;

Troubles de l'Immunité:

Les corticoïdes peuvent entraîner une inhibition des tests cutanés, masquer les symptômes d'une infection et activer une infection latente, mais aussi une diminution de la résistance aux infections, notamment celles dues aux mycobactéries, à la tuberculose, aux *Candida albicans* et aux virus.

Autres:

Des réactions anaphylactiques ou allergiques, réactions hypotensives ou réactions se référant au choc.

LES REACTIONS SECONDAIRES 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.

Après administration intra-articulaire répétée, il peut se produire des lésions articulaires. Il existe un risque de contamination.

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: **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 par 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.

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 contrôler 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: Corticoïdes à usage systémique, glucocorticoïdes, 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, anti-allergique et immunosuppressive.

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 messager 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 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 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).

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 néoglucogenèse. L'absorption de glucose dans les tissus périphériques diminue, ce qui conduit à une hyperglycémie et une glycosurie, 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 lipogenèse 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 le dipropionate de bétaméthasone sont résorbés à partir du site d'injection et induisent des effets thérapeutiques ainsi que d'autres effets pharmacologiques aux niveaux local et systémique.

Le phosphate disodique de bétaméthasone est très soluble dans l'eau et est métabolisé dans l'organisme en bétaméthasone, le corticoïde biologiquement actif. 2,63 mg de phosphate disodique de bétaméthasone représentent l'équivalent de 2 mg de bétaméthasone.

On obtient une activité prolongée en utilisant le dipropionate de bétaméthasone. Ce produit pratiquement insoluble constitue un dépôt, il est ainsi moins rapidement résorbé et soulage plus longtemps les symptômes.

<i>Taux sanguins</i>	<i>Injection intramusculaire</i>	
	<i>bétaméthasone</i>	
	<i>natrii phosphas</i>	<i>dipropionas</i>
Concentration plasmatique maximale	1 heure après administration	Absorption lente
Demi-vie plasmatique après dose unique	de 3 à 5 heures	Métabolisation progressive
Excrétion	24 heures	Plus de 10 jours
Demi-vie biologique	36 à 54 heures	

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

Phosphate disodique dihydraté (phosphate disodique anhydre pour Diprophos Disposable Syringe), chlorure de sodium, édétate disodique, polysorbate 80, alcool benzylique (E1519), parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, carboxymethylcellulose sodique, macrogols, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables, azote.

6.2 Incompatibilités

L'utilisation concomitante d'un anesthésique local est rarement nécessaire. Si l'on souhaite administrer simultanément un anesthésique local, Diprophos peut être mélangé (dans la seringue, pas dans le flacon) avec du chlorhydrate de lidocaïne (1 ou 2 %), avec du chlorhydrate de procaine (1 ou 2%), ou avec des anesthésiques locaux similaires, en utilisant des préparations sans parabens. L'utilisation d'anesthésiques contenant du methyl paraben, du propyl paraben, du phénol, etc. doit être évitée.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Diprophos Disposable Syringe :

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

Diprophos Ampoule:

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Diprophos Disposable Syringe:

Boîtes de 1 seringue préremplie de 1 ml

Boîtes de 3 seringues préremplies de 1 ml

Boîtes de 1 seringue préremplie de 2 ml

Boîtes de 3 seringues préremplies de 2 ml

Diprophos Ampoule:

Boîtes de 1 ampoule de 1 ml

Boîtes de 3 ampoules de 1 ml

Boîtes de 1 ampoule de 2 ml

Boîtes de 3 ampoules de 2 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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 MARCHÉ

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 MARCHÉ

Diprophos Disposable Syringe (1 ml): BE110801

Diprophos Disposable Syringe (2 ml): BE110792

Diprophos Ampoule (1ml): BE110826

Diprophos Ampoule (2 ml): BE479111

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

Date de première autorisation :

Diprophos Disposable Syringe: 1 juillet 1978

Diprophos Ampoule (1ml): 1 juillet 1978

Diprophos Ampoule (2 ml) : 18 août 2015

Date de dernier renouvellement : 17 septembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 04/2021