RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORTENE 4 mg/1 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phosphate sodique de bétaméthasone..... 5,30 mg
Quantité correspondant en bétaméthasone..... 4,00 mg
Pour une ampoule.
Excipient à effet notoire : sodium
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

USAGE SYSTEMIQUE
Les indications sont :
- celles de la corticothérapie générale per os, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience).

- les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide :
  - allergiques :
    - œdème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques,
    - choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.
  - infectieuses :
    - fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma,
    - laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.
  - neurologiques :
    - § œdème cérébral des tumeurs, de l'hématome sous-dural et œdème cérébral lié à un abcès à toxoplasme.
  - ORL :
    - dyspnée laryngée

- prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines : induction de la maturation fœtale.

USAGE LOCAL
Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.
Ce médicament est indiqué dans les affections :

- dermatologiques : cicatrices chéloïdes

- OPH : injections péri-oculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvée intermédiaire.

- ORL : irrigations intra-sinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.

- rhumatologiques :
  - injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée
  - injections péri-articulaires : tendinites, bursites
  - injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren

4.2. Posologie et mode d'administration

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de bétaméthasone.

USAGE SYSTEMIQUE
INJECTIONS I.V. OU I.M.

- La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.
- 1 à 4 ampoules à répéter dans les 24 heures, selon l'état du malade.

USAGE LOCAL

- ½ à 2 ampoules selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter.
- Il faut éviter que l'injection ne soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie sous-cutanée.
- L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

4.3. Contre-indications

USAGE SYSTEMIQUE

• Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (voir rubrique 4.1),
- certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona),
- états psychotiques encore non contrôlés par un traitement,
- vaccins vivants,
- hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intramusculaire.

• Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointe (voir rubrique 4.5).

USAGE LOCAL

• Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- o infection locale ou générale, ou suspicion d'infection,
- o troubles sévères de la coagulation, traitement anticoagulant en cours,
- o hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales
USAGE SYSTEMIQUE

• De rares cas de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques avec possibilité de choc sont survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale. Des mesures de précautions appropriées doivent être prises chez les patients ayant déjà présenté des réactions allergiques aux corticoïdes.

• Une crise de phéochromocytome, pouvant être fatale, a été rapportée après l'administration de corticostéroïdes systémiques. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients pour lesquels la présence d'un phéochromocytome est suspectée ou avérée qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.

• En cas d'ulcère gastro-duodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

• La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important.

Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.

- L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

USAGE LOCAL
Des effets neurologiques graves, dont certains ayant entrainé la mort, ont été rapportés lors de l'injection épidurale de corticoïdes. Les effets spécifiques rapportés incluent notamment : infarctus médullaire spinal, paraplégie, tétraplégie, cécité corticale et accident vasculaire cérébral. Ces effets neurologiques graves ont été rapportés avec et sans l'utilisation de la fluoroscopie. La sécurité et l'efficacité de l'administration épidurale de corticoïdes n'ont pas été établies et les corticoïdes ne sont pas autorisés pour cet usage.
En l'absence de données concernant le risque de calcifications, il est préférable d'éviter l'administration d'un corticoïde en intra-discal.
Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :

- · certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona),
- · états psychotiques encore non contrôlés par un traitement,
- · vaccins vivants.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.
Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme.
L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

<u>Précautions d'emploi</u>

USAGE SYSTEMIQUE
Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.
Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle.
L'apport sodé sera réduit.
La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

USAGE LOCAL
Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.
L'administration devra être prudente chez les patients à risque élevé d'infection, en particulier les hémodialysés ou les porteurs de prothèse.
Ne pas injecter en intratendineux.
Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale (notamment par voie nasale, inhalée et intra-oculaire). 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 de troubles visuels notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
Les résultats d'une étude multicentrique, randomisée et contrôlée versus placebo obtenus avec 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 atteints d'un traumatisme crânien ayant reçu de la méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Les causes de mortalité dans le groupe recevant la méthylprednisolone n'ont pas été établies.
Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

La teneur en sodium du diluant doit être prise en compte dans le calcul de la teneur totale en sodium de CORTENE 4 mg/1 ml, solution injectable. Pour obtenir des informations détaillées sur la teneur en sodium de la solution utilisée pour diluer CORTENE 4 mg/1 ml, solution injectable, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du diluant utilisé.

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

USAGE SYSTEMIQUE

Associations déconseillées

+ **Médicaments donnant des torsades de pointe :** astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine.

Torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie.

+ **Inhibiteurs du CYP3A**

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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Acide acétylsalicylique par voie générale (et par extrapolation, autres salicylés)**

Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes).

Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.

+ **Antiarythmiques donnant des torsades de pointe :** amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol.

Torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Prévention de l'hypokaliémie, et, si besoin, correction ; surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).

+ **Anticoagulants oraux**

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+ **Autres hypokaliémiants :** diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV).

Risque accru d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie, avec si besoin, correction à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique.

+ **Digitaliques**

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG.

+ **Héparines (voie parentérale)**

Aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.

+ **Inducteurs enzymatiques :** anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine.

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.

+ **Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants**

Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

+ **Isoniazide** (décrit pour la prednisolone)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes.

Surveillance clinique et biologique.

Associations à prendre en compte

+ **Antihypertenseurs**

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ **Interféron alpha**

Risque d'inhibition de l'action de l'interféron.

+ **Vaccins vivants atténués**

Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.
Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

USAGE LOCAL

Les risques d'interactions des glucocorticoïdes avec d'autres médicaments sont exceptionnels par voie injectable locale dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques seraient à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

USAGE SYSTEMIQUE

Grossesse

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.
Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.
Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.
Des études ont montré un risque accru d'hypoglycémie néonatale après l'administration anténatale d'une courte cure de bétaméthasone à des femmes présentant un risque d'accouchement prématuré tardif.
Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.
En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

USAGE LOCAL

Le risque des corticoïdes par voie systémique est à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme : avec les corticoïdes par voie systémique un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été observée exceptionnellement après corticothérapie à dose élevée. En cas de traitement à doses importantes, l'allaitement est déconseillé.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

USAGE SYSTEMIQUE

De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (voir rubrique 4.4). Des troubles du rythme cardiaque ont également été décrits, liés à l'administration intraveineuse.
Autres effets :

- Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.

- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.

- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.

- Troubles digestifs : hoquet, ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.

- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation et angio-œdème.

- Troubles neuropsychiques :
  - o fréquemment : euphorie, insomnie, excitation.
  - o rarement : accès d'allure maniaque ; états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions.
  - o état dépressif à l'arrêt du traitement.

- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte ; vision floue (voir également rubrique 4.4).

USAGE LOCAL
Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte-tenu des faibles taux sanguins mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) augmente avec la dose et la fréquence des injections.

- risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites,…

- atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés. Risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons,

- arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce,

- calcifications locales,

- réactions allergiques locales et générales dont angio-œdème,

- flush : céphalées et bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux ;

- vision floue (voir également rubrique 4.4) a été rapportée avec l'utilisation de corticoïdes (fréquence indéterminée).

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 formulaire de déclaration FRILAB disponible sous l'onglet pharmacovigilance du site internet : www.frilab.ch

4.9. Surdosage

En cas de surdosage aigu, administrer un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : corticoïdes à usage systémique non associés, code ATC : H02AB01.
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la bétaméthasone sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption parentérale de la forme injectable est très rapide.
Une partie de la bétaméthasone est liée aux protéines plasmatiques, et seule la fraction libre possède une activité pharmacologique.
La bétaméthasone est métabolisée dans le foie et éliminée par le rein. La demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est de l'ordre de 5 heures ; sa demi-vie biologique de 36 à 54 heures.
La bétaméthasone passe dans le lait et à travers le placenta.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate de sodium dibasique, edétate de disodium dihydraté, métabisulfite de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour solution injectable.

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

Avant ouverture : 2 ans.
Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule, boîte de 3.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

FRILAB SA
17, rue des Pierres du Niton
1207 Genève
SUISSE

8. FABRICANT

M. J. BIOPHARM PVT.LTD.
PLOT NO.L7,MIDC INDUSTRIAL AREA, TALOJA
RAIGAD 410208 MAHARASHTRA STATE, INDIA

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2024

10. DOSIMETRIE

Sans objet.

11. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I