

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUc)

Débutée en Avril 2010

<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/L-ATU-de-cohorte/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-ATU-de-cohorte/NEODEX-40-mg-comprime-secable>

Les effets indésirables doivent être déclarés immédiatement pour tout effet indésirable grave ou tout effet indésirable inattendu selon les recommandations et avec le formulaire disponible dans le PUT

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/900dc8d50a0ef0c30b73f00164193076.pdf

Extrait du rapport du résumé du rapport de synthèse Septembre 2012 – Août 2013 :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a3b34b221e6977891e14579e9aaa7876.pdf

*Depuis le début de l'ATU : **52 notifications** (32 avec critères de gravité) concernant **77 effets indésirables** dont **14 effets graves**, et **8 cas d'évolution fatale** liés à la survenue d'un effet indésirable (5 cas d'infection, 2 hémorragies digestives, 1 embolie pulmonaire).*

EXTRAITS RCP- Source : ANSM version du 29/04/2010

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/85212b5a26667c08f923f6582253de21.pdf



AUX INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (voir fin du document)

EFFETS INDESIRABLES

Ils sont surtout à craindre à **doses importantes** ou **lors d'un traitement prolongé** sur plusieurs mois.

- ✚ **Infections** : Augmentation du risque d'infections.
- ✚ **Troubles du système immunitaire** : inhibition des processus immunitaires.
- ✚ **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. Rétention de sodium avec formation d'œdème. Elimination accrue de potassium, calcium et phosphate.
- ✚ **Troubles neuropsychiques** : fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ; rarement: accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confusooniriques, convulsions (voie générale) ; état dépressif à l'arrêt du traitement.
- ✚ **Troubles psychiatriques et du système nerveux** : perturbations psychiques et neurologiques. Elévation de la pression intracrânienne avec stase papillaire (pseudotumeur cérébrale).
- ✚ **Troubles oculaires** : augmentation de la pression intraoculaire (glaucome); trouble de la transparence du cristallin (cataracte).
- ✚ **Troubles cardiovasculaires** : augmentation des risques de thrombose.
- ✚ **Troubles digestifs** : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- ✚ **Troubles cutanés** : vergetures, acné stéroïdienne, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.

IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :
DEXAMETHASONE

Nom commercial :
NEODEX®

OMEDIT IDF 2014

Version : 2

Création : Avril 2012
Révision : Juillet 2014

- ✚ **Troubles musculo-squelettiques** : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protéidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- ✚ **Trouble des organes de reproduction et des seins** : troubles de la sécrétion hormonale sexuelle (aménorrhée, pilosité anormale, impuissance).

Exception faite de l'ostéoporose, de la nécrose osseuse aseptique, des troubles de croissance chez l'enfant, du glaucome, de la cataracte et des vergetures pourpres, les effets secondaires possibles sont généralement **réversibles à l'arrêt** du traitement par la dexaméthasone (selon la dose et la durée d'application).

SURDOSAGE

La toxicité aiguë des glucocorticoïdes est faible et l'on a rarement observé à ce jour des intoxications lors d'un surdosage aigu de glucocorticoïdes. Dans le cas d'un surdosage, il n'existe aucun antidote et le traitement est **symptomatique**.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

✚ Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par ex la digoxine. Les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions : diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B (voie IV).

✚ Associations déconseillées

- *Acide acétylsalicylique* : A des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou 3g par jour), **majoration du risque hémorragique**
- *Sultopride* : Risque majoré de **troubles du rythme ventriculaire**, notamment de torsades de pointes.
- *Vaccins vivants atténués* : Risque de **maladie vaccinale généralisée**, potentiellement mortelle.

✚ Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- *Aminoglutéthimide* : **Diminution de l'efficacité** de la dexaméthasone par augmentation de son métabolisme hépatique. Adaptation de la posologie de la dexaméthasone.
- *Aprépitant* : **Augmentation des concentrations plasmatiques** de dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'aprépitant. Réduire d'environ la moitié la dose de dexaméthasone en cas d'association.
- *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 8^{ième} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

- *Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques: carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone* : **Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes** par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur: les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- *Autres médicaments hypokaliémiant (diurétiques hypokaliémiant seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide)* : **Risque majoré d'hypokaliémie**. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- *Digitaliques* : **Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques**. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- *Hypoglycémiant* : **Augmentation de la glycémie** avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique 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**. (augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes). Surveillance clinique et biologique.
- *Médicaments donnant des torsades de pointes sauf antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV)* : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- *Rifampicine* : **Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes** par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine: les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- *Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon* (décrit pour prednisolone, dexaméthasone) : **Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes**. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

- *Praziquantel* : **Diminution des concentrations plasmatiques de praziquantel**, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la dexaméthasone. Décaler la prise des 2 médicaments d'au moins une semaine.

✚ **Associations à prendre en compte**

- *Acide acétylsalicylique* (à dose antalgique ou antipyrétique) (≥ 500 mg par prise ou $< 3g$ par jour) : Abaissement des taux plasmatiques de salicylates par élévation de la clairance. Risque accru d'hémorragies, d'ulcérations et perforations gastro-intestinales.
- *Antihypertenseurs* : Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- *Atropine et autres anticholinergiques* : L'utilisation concomitante de Lodotra® peut exacerber une pression intraoculaire déjà élevée.
- *Clarithromycine, erythromycine, itraconazole, ketoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télichromycine, voriconazole* : Augmentation des concentrations plasmatiques de dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- *Fluoroquinolones* : Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

Extrait Thesaurus des Interactions médicamenteuses ANSM (édition janvier 2014) :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf

DEXAMETHASONE		
Voir aussi : glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) - hypokaliémisants		
+ AMINOGLUTETHIMIDE		
	Diminution de l'efficacité de la dexaméthasone, par augmentation de son métabolisme hépatique.	Précaution d'emploi Adaptation de la posologie de la dexaméthasone.
+ CLARITHROMYCINE		
	Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.	A prendre en compte
+ ERYTHROMYCINE		
	Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.	A prendre en compte
+ INHIBITEURS DE PROTÉASES BOOSTÉS PAR RITONAVIR		
	Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur de protéases, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.	A prendre en compte
+ ITRACONAZOLE		
	Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.	A prendre en compte

IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :
DEXAMETHASONE

Nom commercial :
NEODEX®

OMEDIT IDF 2014

Version : 2

Création : Avril 2012
Révision : **Juillet 2014**

+ KETOCONAZOLE

Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

A prendre en compte

+ NELFINAVIR

Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

A prendre en compte

+ POSACONAZOLE

Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

A prendre en compte

+ PRAZIQUANTEL

Diminution des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la dexaméthasone.

Précaution d'emploi

Décaler l'administration des deux médicaments d'au moins une semaine.

+ TELITHROMYCINE

Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

A prendre en compte

+ VORICONAZOLE

Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

A prendre en compte