

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SYNACTHEN® DÉPÔT**

Tétracosactide de zinc pour injection, Mfr. Std
(aussi connu sous cosyntrophine pour injection)

1 mg/mL tétracosactide

Hormone adrénocorticotrope (ACTH de synthèse)

Mallinckrodt Specialty Pharmaceuticals Ireland Ltd.
Sandyford Business Centre, Unit 7
Dublin 18
Irlande

DATE DE PRÉPARATION :
13 juin 2016

Importé et distribué par :
Valeo Pharma Inc.
Kirkland, Quebec
H9H 4R9

N° de contrôle : 188225

SYNACTHEN est une marque déposée.

© 2016 Mallinckrodt Specialty Pharmaceuticals Ireland Ltd., Tous droits réservés

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SYNACTHEN[®] DÉPÔT

Tétracosactide de zinc pour injection, Mfr. Std
(aussi connu sous cosyntrophine pour injection)

1 mg/mL tétracosactide

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Hormone adrénocorticotrope (ACTH de synthèse)

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La corticotrophine naturelle est un polypeptide à chaîne linéaire comprenant 39 acides aminés, dont on commence conventionnellement l'énumération à partir de l'extrémité N. La séquence des acides aminés entre les positions 25 et 33 varie selon les espèces et c'est cette partie de la molécule qui est la plus antigénique lorsqu'on administre de l'ACTH (hormone corticotrope) d'origine étrangère à l'humain. Par contre, les 24 acides aminés qui se trouvent à l'extrémité N de la molécule sont communs à toutes les espèces et sont relativement non antigéniques. En outre, ils sont les seuls à participer aux activités biologiques.

Les effets physiologiques les plus importants de l'ACTH touchent le cortex surrénalien : maintien du poids des glandes surrénales et contrôle de la synthèse et de la libération des corticostéroïdes. En l'absence d'ACTH, l'irrigation sanguine des surrénales diminue, entraînant invariablement l'atrophie des glandes et une baisse marquée de la sécrétion de cortisol. En plus de régler la sécrétion des corticostéroïdes, l'ACTH stimule la synthèse et la libération d'autres corticoïdes comme l'aldostérone et les androgènes surrénaux. Cette hormone est également dotée d'une certaine activité mélanotrope et exerce un effet lipolytique.

SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection) est une forme synthétique de β 1-24 corticotrophine à longue durée d'action qui a la même activité biologique que l'ACTH naturelle. Ce complexe forme un produit dont l'absorption chez l'humain s'étire sur une plus longue période que celle de la corticotrophine. Il peut par conséquent s'administrer au long cours, mais à une fréquence moindre.

Le traitement de longue durée par SYNACTHEN DÉPÔT produit les mêmes effets que la cortisone, le cortisol et leurs analogues synthétiques. Il entraîne également l'hypertrophie et l'hyperplasie du cortex surrénalien, contrairement au traitement par des corticoïdes exogènes.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

1. Diagnostic de l'insuffisance corticosurrénalienn

SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection) peut servir à des fins diagnostiques dans le dépistage des cas présumés d'insuffisance corticosurrénalienn. Dans le cadre d'une épreuve d'une durée de 5 heures visant à évaluer la réserve fonctionnelle du cortex surrénalien, le taux de cortisol plasmatique est mesuré avant, puis de 4 à 6 heures après l'injection intramusculaire (I.M.) de 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT.

2. Usage thérapeutique

- **Maladies du collagène** : rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, périartérite noueuse, rhumatisme psoriasique, sclérodermie, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite aiguë infantile.
- **Maladies de la peau** : dermatite exfoliative, dermatomyosite, pemphigus.
- **Maladies endocriniennes** : panhypopituitarisme.
- **Affections oculaires** : choroïdite, conjonctivite, iritis, kératite, névrite optique, ophtalmie sympathique, uvéite.
- **Maladies hémolytiques** : ictère hémolytique acquis.
- **Autres affections** : syndrome néphrotique, colite ulcéreuse, paralysie de Bell, poussées aiguës de sclérose en plaques et traitement adjuvant de la crise de goutte.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue ou présumée à la tétracosactide aussi connue sous cosyntrophine et/ou à l'ACTH de source animale, ou à l'un des excipients de SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection);
- Asthme ou autre forme d'allergie, en raison du plus grand risque de réaction anaphylactique (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS);
- Prématuré et nouveau-né (moins de 1 mois), en raison de la présence d'alcool benzylique (voir les sections MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION);
- Psychose aiguë;
- Infections bactériennes, virales ou fongiques non traitées;
- Ulcère gastroduodéal évolutif ou latent;
- Insuffisance cardiaque congestive réfractaire;
- Syndrome de Cushing;
- Insuffisance corticosurrénalienn primaire;
- Syndrome génito-surrénal.

MISES EN GARDE

NE PAS ADMINISTRER SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection) PAR VOIE INTRA VEINEUSE.

ALCOOL BENZYLIQUE : Étant donné la présence d'alcool benzylique, l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT est déconseillé chez le nourrisson et le jeune enfant, entre les âges de 1 mois à 3 ans, en raison du risque de réactions toxiques et allergiques qu'il comporte.

Dans de rares cas, particulièrement chez des patients atteints d'asthme et/ou d'une autre forme d'allergie, SYNACTHEN DÉPÔT peut entraîner une réaction anaphylactique grave, habituellement dans les 30 minutes qui suivent son administration.

En présence de l'une des affections suivantes, il faut peser les risques et les bienfaits possibles du traitement avant d'administrer SYNACTHEN DÉPÔT : colite ulcéreuse non spécifique, diverticulite, entéro-anastomose récente, insuffisance rénale, hypertension, propension à la thromboembolie, infections chroniques ou aiguës (en particulier varicelle ou vaccine), affections exanthémateuses ou fongiques, ostéoporose et myasthénie grave.

L'administration d'ACTH pendant trois jours consécutifs peut entraîner une rétention hydro-sodée qui risque de produire un œdème, tandis qu'en présence d'hyperplasie surrénale bilatérale, l'éventuelle augmentation marquée et prolongée du taux des corticostéroïdes circulants peut causer une exacerbation grave des manifestations du syndrome de Cushing. Dans des cas extrêmement rares, une poussée d'insuffisance corticosurrénale aiguë s'est produite durant une stimulation prolongée par l'ACTH chez des patients atteints d'insuffisance surrénale marquée. C'est pour cette raison que certains cliniciens administrent 1 mg de dexaméthasone par jour durant les trois jours que dure l'épreuve diagnostique réalisée avec SYNACTHEN DÉPÔT, question de fournir une protection stéroïdienne au patient. Cette mesure ne nuit pas aux résultats de l'épreuve diagnostique.

PRÉCAUTIONS

Systeme endocrinien et métabolisme

Vérifier régulièrement la tension artérielle et le poids, et effectuer des analyses d'urine à intervalles réguliers. Si l'urine contient du sucre, il faut mesurer la glycémie à jeun. Souvent, un régime pauvre en sel permet d'éviter ou d'éliminer la rétention hydro-sodée qui accompagne l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection). Quand un tel régime n'est pas possible, on peut avoir recours aux diurétiques.

Administrer des suppléments de potassium si le traitement se prolonge.

Les effets de la tétracosactide aussi connue sous cosyntrophine sont semblables à ceux des corticostéroïdes exogènes, mais la quantité de corticostéroïdes endogènes produite par les glandes surrénales peut varier.

Administrer la plus faible dose efficace de tétracosactide pour maîtriser l'affection traitée. Si une réduction de la dose est indiquée, elle doit être graduelle. L'administration prolongée entraîne une insuffisance relative de l'axe hypophysio-surrénalien qui risque de persister pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. La réduction progressive de la dose de tétracosactide est donc essentielle. Durant cette période, il serait bon d'envisager une corticothérapie appropriée en présence d'états de stress.

Il est conseillé de vérifier la réponse des surrénales avant et pendant le traitement par la tétracosactide.

On a remarqué une augmentation des effets de la corticothérapie chez les patients atteints d'hypothyroïdie ou de cirrhose hépatique.

Systeme immunitaire

L'administration de tétracosactide sur une longue période peut faire augmenter le risque de réactions d'hypersensibilité.

Avant d'administrer SYNACTHEN DÉPÔT, le médecin doit s'assurer que le patient n'a pas de trouble allergique (notamment l'asthme) et qu'il n'est pas généralement enclin aux allergies (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE). Le médecin devrait également demander au patient s'il a déjà reçu des préparations contenant de l'ACTH et dans l'affirmative, s'assurer que le traitement n'avait pas entraîné de réaction d'hypersensibilité (voir CONTRE-INDICATIONS).

SYNACTHEN DÉPÔT peut occasionner des réactions allergiques, qui auront tendance à être plus graves chez les patients enclins aux allergies (surtout à l'asthme; voir CONTRE-INDICATIONS). De telles réactions étant possibles, il est recommandé d'injecter SYNACTHEN DÉPÔT sous surveillance médicale et de garder le patient en observation pendant 1 heure environ. L'auto-injection par le patient est déconseillée. En présence de signes prodromiques, ne pas poursuivre le traitement.

Les réactions allergiques incluent les suivantes : rougeur prononcée et douleur au point d'injection, étourdissements, nausées, vomissements, urticaire, prurit, bouffées vasomotrices, malaise profond, dyspnée, œdème angioneurotique ou œdème de Quincke. Si une réaction d'hypersensibilité locale ou générale se manifeste durant ou après l'injection, arrêter le traitement par la tétracosactide et éviter l'emploi de toute préparation d'ACTH à l'avenir.

L'administration de vaccins à virus vivants est contre-indiquée durant l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT en raison de la diminution de la réponse immunitaire (formation d'anticorps) et du risque de complications neurologiques.

Infection

Le traitement concomitant des infections avec les antibiotiques appropriés s'impose. Les signes et les symptômes d'inflammation peuvent être masqués par les effets anti-inflammatoires du cortisol attribuables à l'hyperactivité des surrénales.

Comme SYNACTHEN DÉPÔT peut réactiver une amibiase latente, il est recommandé d'écarter la présence de cette maladie, évolutive ou latente, avant d'entreprendre le traitement.

S'il est indiqué d'administrer SYNACTHEN DÉPÔT à des patients atteints de tuberculose latente ou dont la cuti-réaction est positive, il faudra assurer une surveillance étroite en raison du risque de réactivation de la maladie. Si le traitement se prolonge, la chimioprophylaxie s'impose.

Organes de la vue

L'usage prolongé de la tétracosactide peut entraîner l'apparition de cataractes sous-capsulaires postérieures et du glaucome.

Administrer SYNACTHEN DÉPÔT avec prudence chez les patients atteints d'herpès oculaire en raison du risque de perforation de la cornée.

Considérations périopératoires

Chez le patient exposé au stress d'une intervention chirurgicale ou d'une blessure durant la corticothérapie ou dans l'année qui suit la fin du traitement, il faudra augmenter la dose de SYNACTHEN DÉPÔT ou reprendre le traitement pendant la période stressante et immédiatement après. Dans de tels cas, le recours à des corticostéroïdes à action rapide peut également être nécessaire.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychologiques suivants peuvent se produire durant le traitement : euphorie, dépression, insomnie, psychose, sautes d'humeur, troubles de la personnalité. L'exacerbation d'une psychose ou d'un trouble affectif préexistants est également possible.

Populations particulières

Maladies et affections particulières : Chez les patients qui prennent des médicaments contre le diabète ou l'hypertension, il faut modifier la posologie de l'antidiabétique ou de l'antihypertenseur si l'on amorce une corticothérapie par SYNACTHEN DÉPÔT.

Comme SYNACTHEN DÉPÔT stimule la production de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes par la corticosurrénale, des interactions médicamenteuses semblables à celles qu'occasionnent ces corticostéroïdes peuvent survenir.

On a remarqué une augmentation des effets de la corticothérapie chez les patients atteints d'hypothyroïdie ou de cirrhose hépatique.

Insuffisance hépatique : L'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : L'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT n'a pas été étudié en présence d'insuffisance rénale.

Enfants (de plus de 3 ans) : Il convient de surveiller la croissance de l'enfant qui reçoit SYNACTHEN DÉPÔT sur une longue période, car ce produit peut inhiber la croissance.

Chez les jeunes enfants qui reçoivent SYNACTHEN DÉPÔT, il convient de réaliser périodiquement un examen échocardiographique, car le traitement de longue durée et à forte dose pourrait entraîner une hypertrophie myocardique réversible.

Personnes âgées (de plus de 65 ans) : Aucune donnée existante ne justifie que l'on modifie la posologie chez la personne âgée (d'au moins 65 ans).

Femmes aptes à procréer : Il n'existe aucune recommandation particulière en ce qui a trait à l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT chez la femme apte à procréer.

Femmes enceintes : L'innocuité de SYNACTHEN DÉPÔT n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude comparative bien conçue n'a porté sur l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT durant la grossesse. Les données issues d'études sur animaux ne permettent pas de se prononcer sur la génotoxicité ou la tératogénicité de SYNACTHEN DÉPÔT. Par conséquent, il faut peser soigneusement les bienfaits possibles du traitement et les risques éventuels pour le fœtus et la mère avant de prescrire SYNACTHEN DÉPÔT à la femme enceinte.

Mères qui allaitent : On ignore si la tétracosactide passe dans le lait maternel. Cependant, un grand nombre de médicaments étant excrétés dans le lait maternel, il faut administrer SYNACTHEN DÉPÔT avec prudence aux femmes qui allaitent.

Fertilité : On ne dispose d'aucune donnée au sujet des effets de SYNACTHEN DÉPÔT sur la fertilité.

Manque de précision diagnostique

Durant l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT à des fins diagnostiques, la cortisolémie totale peut être trompeuse en raison d'une altération du taux de transcortine (globuline fixatrice de cortisol) survenant dans certaines situations cliniques, dont les suivantes : emploi de contraceptifs oraux, période postopératoire, maladie grave, hépatopathie grave, syndrome néphrotique. Dans ces circonstances, on peut mesurer d'autres paramètres biologiques (p. ex., cortisol salivaire, indice de cortisol libre, cortisol libre plasmatique) pour vérifier l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'administrer SYNACTHEN DÉPÔT, le médecin doit s'assurer que le patient n'a pas de trouble allergique (notamment l'asthme). Le médecin devrait également demander au patient s'il a déjà reçu des préparations contenant de l'ACTH et dans l'affirmative, s'assurer que le traitement n'avait pas entraîné de réaction d'hypersensibilité.

S'il est indiqué d'administrer SYNACTHEN DÉPÔT à des patients atteints de tuberculose latente ou dont la cuti-réaction est positive, il faudra assurer une surveillance étroite en raison du risque de réactivation de la maladie. Si le traitement se prolonge, la chimioprophylaxie s'impose.

Il est peu probable que SYNACTHEN DÉPÔT entraîne un retard de la croissance chez l'enfant pour autant que la posologie soit individualisée avec soin. Il faut cependant noter qu'en cas de traitement prolongé, la croissance de l'enfant devra être surveillée (voir PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Chez les jeunes enfants qui reçoivent SYNACTHEN DÉPÔT, il convient de réaliser périodiquement un examen échocardiographique, car le traitement de longue durée et à forte dose pourrait entraîner une hypertrophie myocardique réversible (voir PRÉCAUTIONS, Populations particulières et EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS APRÈS LA COMMERCIALISATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables peuvent être imputables la tétracosactide aussi connue sous cosyntrophine, à la présence d'alcool benzylique ou à la stimulation de la sécrétion de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes durant l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection).

Effets indésirables imputables à l'alcool benzylique

Dans de rares cas, l'alcool benzylique contenu dans SYNACTHEN DÉPÔT peut également donner lieu à des réactions d'hypersensibilité. L'alcool benzylique, un excipient de

SYNACTHEN DÉPÔT, peut provoquer des réactions toxiques et allergiques, particulièrement chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables survenus après la commercialisation du produit

Effets indésirables associés au complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc

Les effets indésirables suivants sont issus de la pharmacovigilance et proviennent de rapports de cas spontanés ou de cas mentionnés dans la littérature. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en évaluer la fréquence avec précision.

Dans chaque catégorie d'organe, de structure ou de système, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Troubles endocriniens

Hémorragie des surrénales

Troubles du système immunitaire

Hypersensibilité*

*Le complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE), qui tendront à être plus graves (choc anaphylactique) chez les patients enclins aux allergies (surtout à l'asthme). Les réactions d'hypersensibilité incluent les suivantes : réactions cutanées au point d'injection, étourdissements, nausées, vomissements, urticaire, prurit, bouffées vasomotrices, dyspnée et œdème angioneurotique ou œdème de Quincke.

Réactions indésirables liées aux effets des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes

Il est peu probable que des réactions indésirables liées aux effets des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes surviennent durant l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT sur une courte période à des fins diagnostiques. Toutefois, de telles réactions peuvent survenir lorsque SYNACTHEN DÉPÔT est administré à des fins thérapeutiques.

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : leucocytose; l'exposition prolongée à l'ACTH peut donner lieu à la formation d'anticorps.

Système cardiaque : insuffisance cardiaque congestive, risque d'hypertrophie réversible du myocarde dans de rares cas, chez le nourrisson et l'enfant en bas âge traité sur une longue période et à forte dose.

Système endocrinien : syndrome de Cushing, inhibition secondaire de la réactivité des surrénales et de l'hypophyse (surtout en présence de stress, p. ex., à la suite d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'une maladie), irrégularité menstruelle; baisse de la tolérance aux glucides, hyperglycémie, manifestations d'un diabète latent, augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémiant chez le diabétique, hirsutisme.

Organes de la vue : élévation de la pression intraoculaire, glaucome, cataracte sous-capsulaire, exophtalmie.

Appareil digestif : pancréatite, ulcère gastroduodéal comportant un risque de perforation et d'hémorragie, œsophagite ulcéreuse, ballonnement abdominal.

Corps entier et point d'injection : réactions d'hypersensibilité, retard de croissance (inhibition de la croissance chez l'enfant), gain pondéral, retard de cicatrisation des plaies.

Infections et infestations : abcès, plus grande vulnérabilité aux infections.

Résultats des examens : bilan azoté négatif en raison du catabolisme protéique, inhibition des réactions aux tests cutanés, épuisement de la stimulation corticosurrénalienne.

Métabolisme et nutrition : alcalose hypokaliémique, carence en calcium, rétention sodée, rétention liquidienne, fuite du potassium, augmentation de l'appétit.

Appareil locomoteur et tissus conjonctifs : nécrose aseptique des têtes fémorales et humérales, fractures par tassement vertébral, atrophie musculaire (perte de masse musculaire), myopathie stéroïdienne, ostéoporose, faiblesse musculaire, fracture pathologique des os longs, rupture des tendons.

Système nerveux : convulsions, hypertension intracrânienne compliquée d'œdème papillaire survenant généralement après le traitement, vertige, céphalées.

Psychiatrie : altérations psychiques, troubles mentaux.

Peau et tissu sous-cutané : atrophie cutanée, amincissement et fragilisation de la peau, pétéchies et ecchymoses, érythème, hyperhidrose, acné et hyperpigmentation de la peau.

Système vasculaire : angéite nécrosante, thromboembolie, hypertension.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Valproate : Des cas d'ictère grave sont survenus durant l'emploi simultané de SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection) et de valproate chez des enfants. Éviter l'emploi du valproate durant le traitement par SYNACTHEN DÉPÔT.

Autres anticonvulsivants : L'emploi simultané de SYNACTHEN DÉPÔT et d'autres anticonvulsivants (p. ex., phénytoïne, clonazépam, nitrazépam, phénobarbital, primidone) peut accroître le risque de lésion hépatique; il faut donc employer SYNACTHEN DÉPÔT avec prudence, à la plus faible dose possible et sur la plus courte période possible, chez le patient qui reçoit de tels anticonvulsivants.

Contraceptifs oraux : Les estrogènes endogènes et synthétiques pouvant occasionner une élévation de la cortisolémie totale, il convient de recourir à une autre forme de dosage du cortisol (p. ex., cortisol salivaire, index de cortisol libre, cortisol plasmatique libre) en vue d'interpréter les résultats de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (voir PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Usage à des fins diagnostiques dans le dépistage de l'insuffisance corticosurrénalienne

Injection intramusculaire de 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection), aux environs de 10 heures. Mesure des 11-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques avant l'injection, puis de 4 à 6 heures après celle-ci.

Conduite de l'exploration fonctionnelle surrénalienne :

1. Test de dépistage de 30 minutes par SYNACTHEN DÉPÔT

Préparation :

Il n'est pas nécessaire que le sujet soit à jeun. Commencer le test - qui peut être fait en consultation externe - aux environs de 10 heures.

Méthode :

- i. Prélever un échantillon de sang de 5 à 7 mL pour mesurer le taux plasmatique de cortisol au temps 0. Cette valeur servira de point de comparaison avec les valeurs obtenues par la suite.
- ii. Immédiatement après la prise de sang, injecter 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT par voie I.M.
- iii. Faire un deuxième prélèvement sanguin de 5 à 7 mL, 30 minutes exactement après l'injection.

Note : Certains cliniciens effectuent un autre prélèvement de 45 à 60 minutes après l'injection, au cas où l'échantillon prélevé à 30 minutes serait perdu ou que le dosage échoue pour une raison quelconque).

Interprétation des résultats :

Chez les sujets sains, la cortisolémie à 30 minutes atteint au moins 20 µg/100 mL (0,55 µmol/L), et doit avoir augmenté de plus de 7 µg/100 mL (0,19 µmol/L).

Note : Cette technique simple ne doit servir qu'au dépistage. Tout résultat anormal doit être confirmé par une plus longue stimulation par l'ACTH. Par contre, une réponse normale permet d'écartier l'insuffisance corticosurrénale primaire et pourrait en fait être utile dans le cadre d'évaluations successives de la fonction surrénalienne chez les patients qui suivent ou qui ont suivi une corticothérapie.

2. Épreuve de 5 heures par SYNACTHEN DÉPÔT

Préparation :

Il n'est pas nécessaire que le sujet soit à jeun. On commencera l'épreuve aux environs de 10 heures, au moins 30 minutes après la mise en place d'un cathéter à demeure.

Méthode :

- i. Prélever un échantillon de sang de 5 à 7 mL pour mesurer le taux plasmatique de cortisol au temps 0. Cette valeur servira de point de comparaison avec les valeurs obtenues par la suite.
- ii. Immédiatement après la prise de sang, injecter 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT par voie I.M.
- iii. Faire d'autres prélèvements sanguins 0,5, 1, 2, 3, 4 et 5 heures après l'injection pour mesurer la cortisolémie. Le dosage sur plusieurs échantillons permet de ne pas s'en tenir à un seul résultat qui pourrait être erroné et mener ainsi à de fausses conclusions.

Note : La dose de SYNACTHEN DÉPÔT utilisée est supérieure à la dose nécessaire à l'obtention d'une réponse corticosurrénale maximale, et permet d'évaluer avec précision la capacité de production de réserve du cortex surrénalien.

Interprétation des résultats :

Chez les sujets sains, la cortisolémie augmente de plus du double au cours de la première heure, puis monte plus lentement. Au bout de 5 heures, les valeurs normales se situent entre 37 et 66 µg/100 mL (1,02 et 1,82 µmol/L). Conserver tous les échantillons sanguins au réfrigérateur jusqu'au moment du dosage du cortisol plasmatique.

3. Épreuve de 3 jours par SYNACTHEN DÉPÔT

Préparation :

Méthode A : l'hospitalisation et le jeûne ne sont pas nécessaires.

Méthode B : l'hospitalisation est habituellement nécessaire, mais le patient peut continuer à manger normalement et à se déplacer librement durant son séjour à l'hôpital.

Méthode A :

Le premier jour, réaliser le test de 30 minutes par SYNACTHEN DÉPÔT (exposé précédemment) à 9 heures. Les deux jours suivants, administrer 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT par voie I.M. Enfin, le quatrième jour, refaire le test de 30 minutes à 10 heures.

Méthode B :

Doser le cortisol dans les urines de 24 heures, durant 5 jours de suite. Les valeurs obtenues les deux premiers jours servent de valeurs de référence. À partir du troisième jour, administrer 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT par voie I.M., une fois par jour.

Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
Dosage quotidien du cortisol urinaire				
		Injection I.M. de 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT, une fois par jour, à 9 h 30		

Interprétation des résultats :

Note : L'épreuve de stimulation prolongée par l'ACTH est plus avantageuse que les tests de courte durée seulement dans la mesure où elle permet de différencier l'insuffisance corticosurrénale primaire et secondaire. Quand l'insuffisance est primaire (maladie d'Addison), on n'observe aucune réponse, alors que dans la grande majorité des cas d'atrophie surrénalienne secondaire, la réponse est bien marquée, quoique différée.

La méthode A fournit l'information suivante : en cas d'insuffisance surrénale secondaire, on constate une amélioration marquée lors du deuxième test de 30 minutes, tandis que dans les cas d'insuffisance primaire, il n'y a aucune amélioration. Pour ce qui est de la méthode B, on constate chez les sujets sains que l'excrétion urinaire du cortisol passe au moins du simple au

double durant le premier jour de la stimulation par SYNACTHEN DÉPÔT (c'est-à-dire au troisième jour de l'épreuve), pour continuer à augmenter jusqu'à la fin du test.

Usage à des fins thérapeutiques

En général, la bonne dose est la plus faible dose qui, administrée à intervalles les plus éloignés possible, permet de maîtriser le trouble clinique.

La dose moyenne va de 0,5 à 1 mg et s'administre par voie I.M. deux fois par semaine, mais peut être adaptée aux besoins individuels. Dans les cas aigus ou après une corticothérapie de longue durée, administrer 1 mg par jour par voie I.M., pendant trois jours. Il convient cependant d'espacer davantage les injections dès qu'une réponse appropriée est obtenue.

Dès la disparition des symptômes aigus ou dans le traitement des affections chroniques, il faut adapter la dose aux besoins du patient. Certains réagiront mieux à l'injection de 0,5 à 1 mg tous les 2 ou 3 jours, tandis que d'autres pourraient mieux répondre à celle de 2 mg une fois par semaine ou moins fréquente encore.

Enfants : Étant donné la présence d'alcool benzylique, l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT est contre-indiqué chez le prématuré et le nouveau-né (de moins de 1 mois) et il est déconseillé chez le jeune enfant âgé de moins de 3 ans (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Le schéma posologique suivant est proposé chez l'enfant :

Âge	Posologie initiale	Posologie d'entretien
De 3 à 6 ans	De 0,25 à 0,5 mg/jour, par voie I.M.	De 0,25 à 0,5 mg/jour, à intervalles de 2 à 8 jours
De 7 à 15 ans	De 0,25 à 1 mg/jour, par voie I.M.	De 0,25 à 1 mg/jour, à intervalles de 2 à 8 jours

Personnes âgées : Aucune donnée existante ne justifie que l'on modifie la posologie chez la personne âgée (d'au moins 65 ans).

Passage des corticoïdes à SYNACTHEN DÉPÔT

Pour obtenir une réponse corticosurrénale complète, administrer 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT par jour. En même temps, supprimer graduellement les corticoïdes, en réduisant la dose administrée du quart sur plusieurs jours consécutifs. Une fois le corticoïde éliminé, adapter la dose de SYNACTHEN DÉPÔT aux besoins du patient.

Passage de l'ACTH de source animale à SYNACTHEN DÉPÔT

L'activité corticotrope de 1 mg de SYNACTHEN est environ la même que celle de 100 UI d'ACTH (telle que définie dans le troisième étalon international de travail). Cependant, cette équivalence ne s'applique pas aux préparations retard, car l'effet de SYNACTHEN DÉPÔT est sensiblement plus long que celui de l'ACTH sous forme de gel, et considérablement plus long que celui de l'ACTH en préparation de carboxyméthylcellulose. Si, par exemple, un patient reçoit quotidiennement 40 unités d'ACTH sous forme de gel, on passera à la préparation retard en lui administrant, un jour sur deux, 0,5 mg de SYNACTHEN DÉPÔT par voie I.M. Évaluer

ensuite la réponse thérapeutique et ajuster la posologie en conséquence, de préférence en allongeant l'intervalle entre les injections.

Populations particulières

Insuffisance hépatique : L'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : L'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT n'a pas été étudié en présence d'insuffisance rénale.

Voie d'administration

Le médicament s'administre, de préférence, par injection I.M. lente et profonde dans la région fessière.

Agiter délicatement les ampoules jusqu'à ce que la suspension ait une apparence homogène.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

L'œdème, l'hypertension ou les signes d'hyperactivité corticosurrénale (syndrome de Cushing) apparaissant durant le traitement traduisent généralement un surdosage. En pareil cas, il faut réduire la dose et espacer les injections (p. ex., à intervalles de 5 ou 7 jours), ou mettre fin au traitement, selon la gravité de l'état.

Il n'y a aucun antidote connu de la corticotrophine. Le traitement symptomatique s'impose.

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal :

Dans le cadre du test de Sayers et d'autres tests, SYNACTHEN s'est révélé dotée d'une grande activité corticotrope, de l'ordre de 106 ± 14 UI/mg d'ACTH.

Après l'hypophysectomie, le poids des surrénales diminue progressivement. Par contre, durant l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection) chez des rats hypophysectomisés, on constate une augmentation du poids des surrénales liée à la dose administrée. On a également démontré la longue durée de l'effet de SYNACTHEN DÉPÔT en mettant en évidence la baisse du poids du thymus que cet agent entraîne, et qui s'explique par l'activité thymolytique durable des hormones corticosurrénales libérées en réaction à la stimulation par SYNACTHEN DÉPÔT.

Chez l'humain :

L'effet d'une seule injection I.M. de SYNACTHEN en solution aqueuse est bref, ne durant qu'environ 90 minutes. La substance active de SYNACTHEN DÉPÔT se présente quant à elle sous forme de complexe tétracosactide-zinc insoluble dans l'eau, c'est-à-dire de suspension de sels de zinc sur laquelle la tétracosactide est précipitée. Cette préparation renferme 2,5 mg de Zn^{2+} par mg de tétracosactide. Cette formulation pharmaceutique garantit la libération prolongée de la substance active au point d'injection. De plus, elle empêche ou du moins retarde la dégradation de la substance active par les enzymes tissulaires.

Dans des conditions physiologiques, le taux plasmatique du cortisol se situe entre 5 et 20 µg/100 mL (0,14 et 0,55 µmol/L), les valeurs les plus élevées étant observées tôt le matin. Après l'injection I.M. de 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT, la concentration plasmatique du cortisol augmente de 20 à 40 µg/100 mL (0,55 à 1,10 µmol/L), l'importance de la hausse dépendant du taux initial. Le taux maximal est atteint de 4 à 12 heures après l'injection, et il faut de 24 à 36 heures avant que la cortisolémie revienne à sa valeur de départ.

Les courbes dose-réponse obtenues avec SYNACTHEN DÉPÔT laissent croire que la dose totale est le facteur qui influe le plus sur la durée d'action du médicament. Une majoration de la dose de 0,5 à 1 mg se traduit par une réponse initiale plus intense 3,5 heures après l'administration. Par contre, une hausse de 1 à 2 mg de la dose n'entraîne pas une plus grande réponse, mais permet d'obtenir un taux plasmatique de 11-OHCS soutenu de la fin du premier jour à la fin du deuxième jour. Si l'on compare la réponse à l'injection I.M. et à l'injection sous-cutanée d'une dose de 1 mg, on observe des courbes presque identiques. Après l'injection I.M. de 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT, la cortisolémie augmente pour atteindre un sommet au cours de la période de 4 à 8 heures qui suit. Le taux plasmatique de corticostéroïde reste élevé jusqu'à 12 heures et revient à sa valeur de départ après environ 36 à 48 heures.

On a comparé l'action adrénocorticotrope de deux doses de SYNACTHEN DÉPÔT (1 et 2 mg) et de 80 unités d'une préparation gélatineuse de corticotrophine naturelle. Sur le plan des concentrations plasmatiques maximales de cortisol, la dose de 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT équivaut approximativement à 80 unités de gel de corticotrophine. Les deux doses stimulent les surrénales au maximum, mais il faut administrer le gel deux fois par jour pour préserver cette stimulation, alors qu'une seule dose de SYNACTHEN DÉPÔT suffit. La concentration plasmatique moyenne du cortisol revient à la normale 24 heures après l'administration du gel, et 48 heures après celle des deux doses de SYNACTHEN DÉPÔT.

Si la libération de l'hormone de croissance est inhibée par la corticothérapie de longue durée, elle est insensible au traitement de longue durée par la corticotrophine.

On a évalué l'effet du traitement de longue durée par SYNACTHEN DÉPÔT sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal en effectuant les tests suivants : mesure de la variation nyctémérale des taux de corticostéroïdes plasmatiques, épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline, test de stimulation par administration simultanée de lysine vasopressine et de tétracosactide dépôt par voie I.M. On a également dosé l'ACTH immunoréactif plasmatique et les corticostéroïdes fluorogènes afin d'analyser les constituants hypophysaires et surrénaux de la réponse hypothalamo-hypophyso-surrénalienne. Aucune suppression de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne n'a été constatée. La majoration de la dose de SYNACTHEN DÉPÔT n'entraîne pas l'intensification de la réponse pharmacodynamique, mais allonge la durée d'action.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

L'adsorption du complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc en phosphate de zinc garantit la libération soutenue de la substance active au point d'injection I.M. Le complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc libre est rapidement absorbé à partir du point d'injection I.M. Après l'injection I.M. de 1 mg de SYNACTHEN DÉPÔT, le taux plasmatique du complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc mesuré par dosage radio-immunologique se situe entre 200 et 300 pg/mL et il est soutenu durant 12 heures.

Distribution

La corticotrophine est rapidement distribuée et se concentre dans les surrénales et le rein, de sorte que son taux plasmatique baisse rapidement. Rien n'indique que l'ACTH se fixe à une protéine plasmatique en particulier. Le volume de distribution apparent du complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc s'établit en moyenne à environ 43 % du poids corporel.

Biotransformation

Le complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc est rapidement dégradé par hydrolyse enzymatique dans le sérum, où il est d'abord converti en oligopeptides inactifs, puis en acides aminés libres. Chez des sujets témoins, la demi-vie plasmatique moyenne du complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc s'est établie à 7 minutes.

Élimination

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de β^{1-24} -corticotrophine radiomarquée à l'iode 131, de 95 à 100 % de la radioactivité est récupérée dans les urines en l'espace de 24 heures.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 C) et protéger de la lumière.

Conserver les ampoules dans leur emballage d'origine ou dans leur boîte.

Garder SYNACTHEN DÉPÔT hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection) dosé à 1 mg/mL : chaque ampoule de 1 mL de suspension d'un blanc laiteux pour injection I.M. contient 1 mg de tétracosactide sous forme de complexe d'hydroxyde de zinc. Boîtes de 1 ampoule.

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

H-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-OH

Complexe tétracosactide-zinc

Nom chimique : β^{1-24} -corticotrophine (tétracosactide)

Formule moléculaire : Complexe de zinc-[C₁₃₆H₂₁₀N₄₀O₃₁S]

Poids moléculaire : 2933,5

Description : Poudre blanche à jaune pâle (lyophilisée), floconneuse et hygroscopique contenant 6 molécules d'acide acétique (liées au groupe peptidique) et une quantité variable d'eau.

Solubilité : Très soluble dans l'eau, les acides dilués et les alcalis dilués, et pratiquement insoluble dans des solvants non polaires.

Composition :

Ampoules SYNACTHEN DÉPÔT (tétracosactide de zinc pour injection) à 1 mg/mL : Chaque mL de solution stérile contient 1 mg de tétracosactide absorbée sur un précipité amorphe d'hydrogénophosphate de zinc, formant un complexe insoluble dans l'eau. Ingrédients non médicinaux : alcool benzylique (10 mg), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour corriger le pH), phosphate de sodium et eau stérile pour injection (1 mL). Chaque mL contient environ 2,5 mg de Zn²⁺.

ESSAIS CLINIQUES

Aucun essai clinique n'a porté récemment sur SYNACTHEN DÉPÔT.

TOXICOLOGIE

Données non-cliniques sur l'innocuité

Aucune étude n'a porté sur le pouvoir mutagène ou cancérigène du complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc. Aucune étude standard sur animal n'a porté sur la toxicité du complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc pour la fertilité et la reproduction.

RÉFÉRENCES

1. Asfeldt VH. Corticosteriodogenic effect of long-acting beta 1-24 corticotrophin (CIBA-42, 915-BA). *Acta Med Scand* 1968;184:379-82.
2. Besser GM, Butler PWP, Plumpton FS. Adrenocorticotrophic action of long-acting tetracosactride compared with corticotrophin gel. *Br Med J* 1967;4:391-94.
3. Binns TB, Medical Director. Allergy to Synacthen Depot. *Lancet* 15 novembre 1969;294(7629):1081. Publication originale sous 2(7629).
4. Bonilla R *et al.* La corticotrofina sintetica en reumatologia. *Sem Méd de México*; 1969; 62(797).
5. Crosato R. Impiego di una corticotropina 1sintetica in alcune forme di epilessia dell'infanzia. *Giorn Psich Neuropat* 1969;97:263.
6. Delgoda T *et al.* Ensayo clinico con el Synacthen Depot en 20 enfermos neurologicos. *Münch Med W'schr* 1970;112:509.
7. Friedman MB, Stimmler L, Lond MD. Effect of Corticotrophin on growth-hormone secretion in response to insulin-induced hypoglycaemia in children. *Lancet* 29 octobre 1966;288(7470):944-5. Publication originale sous 2(7470).
8. Galvao-Teles A, Burke CW, Russell Fraser T. Adrenal function tested with tetracosactrin depota. *Lancet* 20 mars 1971;297(7699):557-60. Publication originale sous 1(7699).
9. Genova R *et al.* Attività clinica e biologica dell'ACTH sintetico ed estrattivo nella terapia della nefrosi lipoida. *Minerva Paed* 1969;21:2114.
10. Grant JK. Response to tetracosactrin. *Lancet* 15 février 1969;293(7590):371. Publication originale sous 1(7590).
11. Hunger A. Formulierung und analytic von ACTH-preparaten. *Pharmaz Zrd* 1968;113:1351.
12. Irvine WJ, Cullen DR, Khan SA, Ratcliffe JG. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients treated with long-term depot tetracosactrin. *British Medical Journal* 20 mars 1971;1(5750):631-3.
13. Luton JP, Laudat P, Bricaire H. L'emploi de beta 1-24 corticotrophine retard dans l'exploration fonctionnelle du cortex surrénal. *Ann Endocrinol (Paris)* Mai-juin 1969;30(3):456-69.
14. Nelson JK, Neill DW, Path MC, Montgomery DAD, MacKay JS, Sheridian B, Weaver JA. Synacthen Depot-adrenal response in normal subjects and corticotrophin-treated patients. *Brit Med J* 1968:557-8.

15. Nuki G, Shepherd J, Downie WW, Dick WC, Hainsworth IR. Adrenocorticotrophic responses to a single injection of tetracosactrin depot and to a standard tetracosactrin infusion. *Lancet* 1969:188-9.
16. Commission européenne. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Notice to applicants (3B); Guidelines. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. 2003.
17. Agence mondiale antidopage. The 2004 Prohibited List - International Standard. The World Anti-Doping Code. 2003. Adresse : https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA_Prohibited_List_2004_FR.pdf .
18. Jeffcoate WJ, Phenekos C, Ratcliffe JG *et al.* Comparison of the pharmacokinetics in man of two synthetic ACTH analogues: a ¹⁻²⁴ and substituted a ¹⁻¹⁸ ACTH. *Clin Endocrinol* 1977;7:1-11.
19. Wolf RL, Mendlowitz M, Soffer LJ *et al.* Metabolism of Corticotropin in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965;119: 244-8.
20. Klaus D. Investigations on the decomposition of corticotrophin in the serum. *Acta Endocrinol* 1966;52:504-14.
21. [Reynolds JEF (éd.) (1989)] Martindale, the Extra Pharmacopoeia. 29^e éd; London: The Pharmaceutical Press, p. 872-81, p. 1139-41.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SYNACTHEN® DÉPÔT

Tétracosactide de zinc pour injection, Mfr. Std
(aussi connu sous cosyntrophine pour injection)
1 mg/mL tétracosactide

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SYNACTHEN* DÉPÔT et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SYNACTHEN DÉPÔT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

SYNACTHEN DEPOT est utilisé pour :

- Traitement de certaines maladies sensibles à l'action des corticoïdes, et
- Exploration du fonctionnement des surrénales (petites glandes qui coiffent chacun des reins).

Effets de ce médicament :

SYNACTHEN DÉPÔT appartient à une catégorie de médicaments appelés *hormones hypophysaires* et *analogues des hormones hypophysaires*.

SYNACTHEN DÉPÔT agit en stimulant la production des hormones « stéroïdiennes » naturelles par les glandes surrénales.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

SYNACTHEN DÉPÔT doit être administré sous surveillance médicale.

Vous ne devez pas recevoir SYNACTHEN DÉPÔT si :

- **Chez les bébés prématurés et les nouveau-nés (moins d'un mois)**
- Vous êtes allergique (hypersensible) à la tétracosactide aussi connue sous cosyntrophine, à la corticotrophine (ACTH) ou à n'importe lequel des ingrédients de SYNACTHEN DÉPÔT énumérés dans la section intitulée « Ingrédients non médicinaux importants »;
- Vous êtes atteint d'une maladie infectieuse non traitée;
- Vous êtes atteint d'une maladie mentale aiguë (psychose aiguë);
- Vous avez ou avez eu un ulcère gastrique ou duodéal;
- Vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- Vous êtes atteint du syndrome de Cushing, une maladie des glandes surrénales caractérisée par le gain de poids, un faciès lunaire (rondeur du visage) et l'élévation de la tension artérielle (pression sanguine);
- Si vos glandes surrénales ne fonctionnent pas bien (insuffisance corticosurrénale ou syndrome génito-surrénal).

SYNACTHEN DÉPÔT ne doit pas être administré aux bébés prématurés ni aux enfants âgés de moins de 3 ans, parce qu'il contient un agent de conservation, l'alcool benzylique, qui peut causer un syndrome pouvant être mortel, appelé *syndrome d'halètement*.

SYNACTHEN DÉPÔT ne doit pas être administré aux personnes atteintes d'asthme ou d'autres formes d'allergie car il peut causer une réaction anaphylactique (réaction allergique très grave.)

Si vous remplissez l'une ou l'autre de ces conditions, dites-le à votre médecin car vous ne devriez pas recevoir SYNACTHEN DÉPÔT.

Ingrédient médicinal :

Tétracosactide aussi connue sous cosyntrophine.

Ingrédients non médicinaux importants :

Alcool benzylique (10 mg), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, phosphate de sodium et eau stérile pour injection.

Forme pharmaceutique :

SYNACTHEN DÉPÔT est une suspension pour injection dans le muscle (intramusculaire) offert en ampoules de 1 mL. Chaque ampoule de 1 mL contient 1 mg de tétracosactide sous forme de complexe tétracosactide-hydroxyde de zinc.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT est déconseillé chez le jeune enfant âgé de moins de 3 ans, parce qu'il contient de l'alcool benzylique, qui peut causer des réactions toxiques et allergiques (syndrome d'halètement).

SYNACTHEN DÉPÔT peut causer une rétention hydro-sodée (d'eau et de sel); vous devrez peut-être suivre un régime pauvre en sel durant le traitement.

AVANT de recevoir SYNACTHEN DÉPÔT, consultez votre médecin ou votre pharmacien si l'une des maladies ou situations suivantes vous touche :

- glande thyroïde paresseuse (hypothyroïdie);
- maladie du foie grave (cirrhose);
- maladie du rein;
- pression sanguine élevée (hypertension);
- inflammation des intestins (p. ex., colite ulcéreuse ou diverticulite);
- problèmes de coagulation sanguine (thromboembolie);
- fragilité osseuse (ostéoporose);
- affaiblissement musculaire extrême (myasthénie grave);
- grossesse ou allaitement.

Si vous allez subir une chirurgie ou recevoir un vaccin, vous devriez également le dire à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance, dont les produits suivants :

- médicaments contre l'épilepsie (les convulsions) comme le valproate, la phénytoïne, le clonazépam, la primidone, le phénobarbital;
- contraceptifs hormonaux.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Chez l'adulte :

Dose de départ : 1 mg par jour, injecté dans un muscle.

Dose d'entretien : de 0,5 à 1 mg deux fois par semaine, suivant votre réaction au traitement.

Pour mettre fin au traitement, il faut réduire graduellement la dose afin de préserver le fonctionnement normal des surrénales.

Usage diagnostique : injection de 1 mg dans un muscle, avant la prise d'un ou de plusieurs échantillons de sang. L'analyse de ces échantillons permettra de dire si vos surrénales fonctionnent bien ou non.

Chez l'enfant :

La dose de départ dépend de l'âge de l'enfant.

Entre 3 et 6 ans :

Dose de départ : de 0,25 à 0,5 mg par jour, par injection dans un muscle.

Dose d'entretien : de 0,25 à 0,5 mg par jour, à intervalles de 2 à 8 jours suivant la réponse de l'enfant au traitement.

Entre 7 et 15 ans :

Dose de départ : de 0,25 à 1 mg par jour, par injection dans un muscle.

Dose d'entretien : de 0,25 à 1 mg par jour, à intervalles de 2 à 8 jours suivant la réponse de l'enfant au traitement.

Surdosage :

Si vous pensez qu'on vous a administré une dose trop élevée de SYNACTHEN DÉPÔT, communiquez sur-le-champ avec votre médecin, une infirmière ou le centre antipoison le plus proche, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous durant lequel vous auriez reçu une dose de SYNACTHEN DÉPÔT, communiquez immédiatement avec votre médecin ou l'infirmière.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

SYNACTHEN DÉPÔT peut causer les effets secondaires suivants :

- **Troubles endocriniens :** problèmes menstruels, syndrome de Cushing (maladie des surrénales caractérisée par un gain de poids, un faciès lunaire [rondeur du visage] et l'hypertension), dérèglement des surrénales (trouble corticosurrénal), augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie), apparition de poils sur le corps et le visage.
- **Déséquilibres liquidiens et métaboliques :** baisse du taux de calcium dans le sang (hypocalcémie), baisse du taux de potassium dans le sang (hypokaliémie), hausse du taux de sodium dans le sang (hypernatrémie), enflure des mains, des chevilles ou des pieds (accumulation de liquide dans le corps).
- **Troubles neurologiques :** sautes d'humeur, convulsions, maux de tête, étourdissements.

- **Troubles oculaires :** baisse de la vue ou vision brouillée, glaucome (maladie survenant quand la pression du liquide dans les yeux est élevée), exophtalmie (yeux exorbités).
- **Troubles cardiaques et vasculaires :** hypertension, maladie du cœur causant un essoufflement, enflure des pieds ou des jambes due à l'accumulation de liquide dans le corps (œdème dû à l'insuffisance cardiaque), augmentation réversible du volume du muscle cardiaque, blocage d'un vaisseau sanguin par un caillot (thrombose), angéite nécrosante.
- **Troubles gastro-intestinaux :** ulcère d'estomac ou du duodénum, inflammation du pancréas (pancréatite), inflammation de l'œsophage, douleur ou malaise gastrique ou abdominal.
- **Troubles de la peau :** réaction allergique (voir section « Effets secondaires graves »), amincissement de la peau, minuscules taches rouges ou pourpres sous la peau, ecchymoses (bleus), rougeur de la peau, acné.
- **Troubles musculaires ou osseux :** crampes ou douleurs musculaires, faiblesse musculaire, fragilité osseuse (ostéoporose), destruction du tissu osseux (nécrose aseptique des têtes fémorale et humérale), rupture des tendons.
- **Autres :** essoufflement, plus grande vulnérabilité aux infections, transpiration excessive, gain de poids, retard de croissance (enfants), augmentation du nombre de globules blancs.

Si un de ces effets persiste ou vous incommode, **dites-le à votre médecin.**

Si vous remarquez d'autres effets secondaires non mentionnés dans ce dépliant, veuillez en avvertir votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez le médecin ou le pharmacien
		Effet grave seulement	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Si vous avez une réaction allergique. Symptômes possibles de la réaction allergique : rougeur ou douleur au point d'injection,			✓

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez le médecin ou le pharmacien
	Effet grave seulement	Dans tous les cas	
éruption cutanée, démangeaisons, urticaire ou rougeur du visage et du cou, étourdissements, nausées ou vomissements, difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps.			
Si vous saignez des glandes surrénales (petites glandes qui coiffent chacun des reins). Symptômes d'hémorragie des surrénales : douleur aiguë et soudaine à l'abdomen et au flanc.			✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu survenant durant l'emploi de SYNACTHEN DÉPÔT, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Si vous gardez SYNACTHEN DÉPÔT chez vous, rangez-le au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

N'utilisez pas ce produit après la date d'expiration imprimée sur la boîte.

Conservez ce produit dans l'emballage d'origine.

Gardez ce produit hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789
 - par la poste, au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document ainsi que la monographie complète préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec Valeo Pharma inc. soit par :

Numéro sans frais : 1-855-694-0151

Ou par demande écrite au : 16,667 Boul. Hymus
Kirkland, QC, Canada
H9H 4R9

Ou par courriel à : info@valeopharma.com

Ce dépliant a été rédigé par :
Mallinckrodt Specialty Pharmaceuticals Ireland Ltd.
Sandyford Business Centre, Unit 7
Dublin 18, Irlande

Dernière révision : 13 juin 2016

SYNACTHEN est une marque déposée.