

**Mentions Légales Longues SYNACTHENE®**

**FORMES et PRÉSENTATIONS SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml** : Solution injectable IM ou IV à 0,25 mg/1 ml : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire. **SYNACTHENE® RETARD** : Suspension injectable IM à 1 mg/1 ml : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire. **COMPOSITION SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml** : Tétracosactide 0,25 mg par ampoule. *Excipients* : acide acétique glacial, acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. Teneur en sodium : 3,3 mg/ampoule. **SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml** : Tétracosactide 1 mg par ampoule. Chlorure de zinc 2,5 mg par ampoule. *Excipients* : hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, chlorure de sodium, alcool benzylique, hydroxyde de sodium 0,6 N ou acide chlorhydrique 1 N, qsp pH 7,8 à 9,2, eau pour préparations injectables. Teneur en sodium : 0,9 mg/ampoule. **INDICATIONS SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml et SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml** : Indication thérapeutique : traitement de 2<sup>e</sup> intention du syndrome de West (ou spasmes infantiles), en cas d'inefficacité des traitements corticoïdes par voie orale. **SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml** : Indication diagnostique : exploration dynamique de la corticosurrénale, notamment en cas de déficit corticosurrénalien ou de déficit en 21-bêta-hydroxylase. **SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml** : Indication diagnostique : exploration dynamique de la corticosurrénale. **POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION Posologie** : *En neurologie* : SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml est adapté au traitement du nouveau-né. Ne pas administrer SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml chez le nouveau-né (en raison de la présence d'alcool benzylique). **SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml et SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml** : Traitement de 2<sup>e</sup> intention du syndrome de West (ou spasmes infantiles), en cas d'inefficacité des traitements corticoïdes par voie orale. Chez l'enfant, la posologie est de 0,1 mg/kg/jour pendant 15 jours, puis une diminution progressive des doses sur 15 jours doit être effectuée jusqu'à une posologie de 0,8 mg/jour. Les durées du traitement varient habituellement de 3 semaines à 6 mois en fonction de la réponse. **SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml** : les injections sont ensuite espacées progressivement, soit 1 injection tous les 2 jours, puis tous les 3 jours. *En endocrinologie* : **SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml** : Indication diagnostique : exploration dynamique de la corticosurrénale, notamment en cas de déficit corticosurrénalien ou de déficit en 21-bêta-hydroxylase. Test au Synacthène 60 minutes : Ce test est basé sur la mesure de la concentration plasmatique du cortisol et de celle de la 17-hydroxyprogestérone en cas de suspicion de bloc enzymatique, immédiatement avant et exactement à 30 et à 60 minutes après l'injection de 0,25 mg (1 ml) de SYNACTHENE® IM ou IV. En cas d'insuffisance surrénalienne, la cortisolémie de base est basse ou effondrée et la réponse à la stimulation est nulle ou faible (en général < 20 µg/100 ml). En cas de bloc enzymatique en 21-bêta-hydroxylase, la 17-hydroxyprogestérone plasmatique est normale ou élevée à l'état basal et est très élevée 1 heure après l'injection de SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml (en général > 10 ng/100 ml). Dans le cadre d'une recherche de ce déficit chez une femme, le test est à réaliser en phase folliculaire précoce. **SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml** : Indication diagnostique : exploration dynamique de la corticosurrénale. A titre indicatif : mesure de la cortisolémie avant et à plusieurs reprises jusqu'à 5 à 8 heures après injection intramusculaire de 1 mg de SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml **Mode d'administration** : SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml : Injection intramusculaire ou intraveineuse. - *En neurologie* : SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml sera administré en injection intramusculaire ou en perfusion intraveineuse dans une solution de glucose à 5 % ou de NaCl à 0,9 %. Lors d'une perfusion intraveineuse, la solution de perfusion doit être faite extemporanément. - *En endocrinologie* : SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse. SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml : Voie intramusculaire exclusive. Agiter avant l'emploi. **CONTRE-INDICATIONS** *En neurologie et en endocrinologie* :

**Mentions Légales Longues SYNACTHENE®**

**Absolues** : - Hypersensibilité à l'un des constituants. - Troubles de la coagulation en cas d'injection intramusculaire. **En neurologie** : **Absolues** : - Tout état infectieux. - Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona). - États psychotiques encore non contrôlés par un traitement. - Vaccins vivants. **Relatives** : - Médicaments donnant des torsades de pointes (cf. Interactions). **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** **Mises en garde** : **En neurologie et en endocrinologie** : Le tétracosactide peut entraîner des réactions allergiques, surtout chez des malades présentant une affection allergique, un asthme ou des antécédents familiaux d'asthme, une urticaire, une dermatite atopique. Dans de rares cas, elles peuvent être graves et se traduire par des réactions anaphylactiques survenant en général dans les 30 minutes qui suivent l'injection. **En neurologie** : - En cas d'ulcère gastroduodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé. En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, fibroscopique. - 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 une recherche coprologique 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'écartier 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 antituberculeux 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 de la corticothérapie nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave. **Précautions d'emploi** : **En neurologie et en endocrinologie** : - Comme toute thérapeutique comportant un risque de réaction anaphylactique, le tétracosactide sera administré sous contrôle médical et le malade sera surveillé en conséquence. Le médecin recherchera les réactions antérieures possibles au tétracosactide ou aux médicaments en général et les antécédents allergiques. - Chez les sujets allergiques, le traitement par tétracosactide n'est indiqué que si d'autres mesures ont échoué et si le degré de gravité de l'affection le justifie. - On évitera les réactions anaphylactiques dans une large mesure si l'on interrompt la médication dès l'apparition des premières réactions locales ou générales d'hypersensibilité, telles que : rubéfaction, urticaire, prurit, érythrose faciale, malaise, dyspnée. - En cas d'accident grave, il est recommandé de prendre immédiatement des mesures d'urgence, soit 0,1 à 0,5 mg d'adrénaline par voie veineuse, ainsi que des corticostéroïdes à hautes doses par voie veineuse, à plusieurs reprises s'il le faut. **En neurologie** : - Une surveillance échocardiographique doit être effectuée régulièrement chez le nourrisson et le jeune enfant. En effet, au cours de traitements prolongés à dose élevée, quelques cas exceptionnels d'hypertrophie myocardique réversible ont été observés. - Une surveillance de la croissance est nécessaire, surtout si le traitement est de longue durée. - Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit. En cas de rétention hydrique ou de signes d'hyperfonctionnement corticosurrénal, on réduira la posologie, soit en diminuant la dose, soit en espaçant les injections, ou l'on interrompra temporairement le traitement. - 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. -

**Mentions Légales Longues SYNACTHENE®**

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. **En endocrinologie** : L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. **INTERACTIONS Interactions médicamenteuses déconseillées** : - Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terféndine, vincamine) : torsades de pointes (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 pointes en cas d'hypokaliémie. **Nécessitant des précautions d'emploi** : - Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par la corticothérapie, par augmentation de l'élimination des salicylés. Risque de surdosage salicylé après l'arrêt du traitement corticoïde. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par la corticothérapie. - Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidines, sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsades de pointes, 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 8<sup>e</sup> jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt. - Autres hypokaliémisants (diurétiques hypokaliémisants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants. - Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et éventuellement ECG. - Héparines par 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 (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux 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 hypoglycémisants : élévation 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 taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique. - Topiques gastro-intestinaux (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures, si possible). **A prendre en compte** : - **Antihypertenseurs** : diminution de l'effet

**Mentions Légales Longues SYNACTHENE®**

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). **GROSSESSE et ALLAITEMENT** Grossesse : Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du tétracosactide lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, c'est-à-dire dans le respect de l'indication validée. Allaitement : Le tétracosactide étant détruit au niveau intestinal, le nourrisson n'est pas exposé aux effets pharmacologiques de la molécule. En conséquence, l'allaitement est possible. **EFFETS INDÉSIRABLES** Le tétracosactide peut entraîner tous les effets secondaires de la corticothérapie, ainsi que certains effets allergiques propres. *En neurologie et en endocrinologie* : Le tétracosactide peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves chez les sujets allergiques (choc anaphylactique) : (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi). *En neurologie* : - Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive. - Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, 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 : 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. - Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte. - Des troubles du rythme cardiaque ont été décrits, liés à l'administration par voie intraveineuse. **SURDOSAGE** Lors d'un surdosage, on peut observer une rétention sodée et hydrique, accompagnée d'une hypernatrémie avec hypokaliémie. Conduite à tenir : diminution des doses. Une intoxication aiguë ne peut guère être envisagée en raison de la présentation sous forme injectable ; toutefois, dans des cas exceptionnels : hospitalisation immédiate dans un centre spécialisé. Traitement symptomatique, en l'absence d'antidote connu. **PHARMACODYNAMIE** Hormone corticotrope (code ATC : H01AA02, H : hormones systémiques). Polypeptide possédant les propriétés stimulantes de l'ACTH sur la corticosurrénale. Corticostimuline de synthèse d'action constante, le tétracosactide agit par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique de la membrane plasmique des cellules surrénaliennes. La mise en jeu de cette structure membranaire se traduit par la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui, en activant la protéine-kinase, stimule la sécrétion des hormones corticosurrénaliennes naturelles par diverses voies d'activation enzymatique : - les glucocorticoïdes, qui assurent une corticothérapie endogène ; - les hormones androgènes et estrogènes protéino-anabolisantes ; - l'aldostérone, les premiers jours seulement d'une administration continue. **PHARMACOCINÉTIQUE** SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml et SYNACTHENE® 0,25 mg/1 ml : Le tétracosactide a un volume apparent de distribution de 0,4 l/kg environ. Dans le sérum, le tétracosactide est transformé d'abord par les endopeptidases du sérum (telles que trypsine, plasmine, thrombine et kallikréine) en oligopeptides inactifs, puis par des aminopeptidases en acides aminés libres. Après une dose intraveineuse de tétracosactide marqué, 95 à 100 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines des premières 24 heures.

**Mentions Légales Longues SYNACTHENE®**

SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml : L'absorption du tétracosactide sur le phosphate de zinc procure une libération prolongée de la substance active à partir du site de l'injection intramusculaire. Après une injection intramusculaire de 1 mg de SYNACTHENE® Retard 1 mg/1 ml, les concentrations plasmatiques de tétracosactide dosées par radio-immunologie se situent pendant 12 heures entre 200 et 300 pg/ml. Ne pas mélanger aux transfusions de sang et de plasma (risque de dégradation par les polypeptidases). **CONDITIONS DE CONSERVATION** A conserver à une température comprise entre + 2°C et + 8°C et à l'abri de la lumière. **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE** LISTE I. AMM 34009 318 286 9 3 (Boîte de 1 ampoule à 0,25 mg) ; 34009 310 258 6 3 (Boîte de 1 ampoule à 1 mg). **Prix** : 2.35 euros (1 ampoule à 0,25 mg, 1 ml) ; 4.31 euros (1 ampoule à 1 mg, 1 ml). Remb Séc soc à 65 %. Collect. *Titulaire de l'AMM* : SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A Viale Shakespeare, 47- 00144 Rome (Italie). *Exploitant* : SIGMA-TAU France 14, boulevard des Frères Voisin - 92130 Issy-les-Moulineaux. (MLL-SYNA-V01-01/15).

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des articles 39 et 40 de la loi n°2004-801 du 6 août 2006 (modifiant la loi du 6 janvier 1978 – « informatique et libertés ») relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, tout participant dispose d'un droit d'accès et de rectification aux données concernant. Il pourra exercer ce droit en écrivant au Pharmacien responsable de notre laboratoire. L'adresse mail : [qualite@sigma-tau.fr](mailto:qualite@sigma-tau.fr) est à votre disposition pour toute suggestion d'amélioration dans notre démarche qualité. Vous pouvez obtenir l'avis de la Commission de Transparence de ce produit en vous connectant sur le site suivant : <http://www.has-sante.fr>