

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSYNALAR^{MD}
Acétonide de fluocinolone
Onguent à 0,025 % w/w
Solution à 0,01 % w/w

Corticoïde topique

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. Ouest
Laval, Québec
H7L 4A8

Date de révision:
07 octobre 2020

Numéro de contrôle : 243268

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSYNALAR^{MD}

Acétonide de fluocinolone

Onguent à 0,025 % w/w

Solution à 0,01 % w/w

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Corticoïde topique

ACTION

SYNALAR (acétonide de fluocinolone) possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices.

INDICATIONS

SYNALAR (acétonide de fluocinolone) est indiqué dans le traitement topique des éruptions cutanées aiguës et chroniques corticosensibles, lorsqu'une activité anti-inflammatoire, anti-allergène et antiprurigineuse est nécessaire dans le cadre d'une prise en charge par voie topique.

Il est plus approprié d'utiliser SYNALAR en solution topique (à 0,01 %) que des préparations d'acétonide de fluocinolone en crème ou en onguent sur des surfaces cutanées comme le cuir chevelu.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration des corticoïdes topiques est contre-indiquée en présence de lésions cutanées non traitées d'origine bactérienne, tuberculeuse ou fongique ou de la plupart des lésions d'origine virale (incluant l'herpès simplex, la vaccine et la varicelle). Leur utilisation est également contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux ingrédients de la préparation.

MISES EN GARDE

L'innocuité des corticoïdes topiques n'a été établie ni chez la femme enceinte ni chez la femme qui allaite. Par conséquent, ces médicaments ne doivent être utilisés pendant la grossesse ou l'allaitement que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou le nourrisson.

Ce produit n'est pas destiné à un usage ophtalmique.

PRÉCAUTIONS

L'utilisation de ce produit sous des pansements occlusifs est déconseillée. Si les lésions se situent près des yeux, la prudence est de rigueur lors de l'application du produit. Il peut s'ensuivre une irritation grave si ces préparations entrent en contact avec les yeux. En cas d'irritation, il est recommandé de rincer immédiatement l'œil atteint avec une grande quantité d'eau.

Une utilisation prolongée de corticoïdes topiques peut entraîner une atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés, particulièrement sur les surfaces des fléchisseurs et le visage. Si l'on observe cet effet, il faut cesser l'utilisation du produit.

Ces produits doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une dermatite de stase et d'autres maladies de la peau associées à des troubles de circulation.

Si l'on n'observe aucune atténuation des symptômes en l'espace de quelques jours à une semaine, on doit cesser l'application locale de corticoïdes et réévaluer l'état du patient. Pendant une corticothérapie topique, des infections secondaires peuvent se manifester. Bien que les réactions d'hypersensibilité aient été rares lors de l'utilisation de corticoïdes topiques, au moindre signe d'une telle réaction, on devrait cesser l'administration du médicament et amorcer immédiatement le traitement approprié.

En cas d'infections bactériennes de la peau, on doit administrer les agents antibactériens appropriés à titre d'intervention primaire. Si on le juge nécessaire, on peut utiliser le corticoïde topique comme traitement d'appoint pour maîtriser l'inflammation, l'érythème et les démangeaisons.

Il faudrait prévenir les patients qu'ils doivent informer tous les médecins qu'ils consulteront ultérieurement qu'ils ont suivi un traitement par des corticoïdes.

Une absorption générale importante peut survenir lorsque des corticoïdes sont appliqués sur de grandes surfaces corporelles. Afin de réduire au minimum cette possibilité, lorsqu'on prévoit une administration prolongée de corticoïdes, on devrait cesser le traitement par intervalles ou ne traiter qu'une partie du corps à la fois.

Épreuves de laboratoire

Le dosage du cortisol libre urinaire et l'épreuve de stimulation par l'ACTH peuvent se révéler utiles pour évaluer l'inhibition de l'axe HHS (hypothalamo-hypophysio-surrénalien).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables cutanés suivants ont été signalés lors de l'utilisation de corticoïdes topiques : sécheresse de la peau, sensation de brûlure, démangeaisons, irritation locale, stries, atrophie cutanée, atrophie des tissus sous-cutanés, télangiectasies, hypertrichose, modification de la pigmentation et infection secondaire.

On a également fait état d'une inhibition de la fonction surrénale à la suite d'une corticothérapie topique ainsi que de cataractes sous-capsulaires postérieures par suite de corticothérapies administrées par voie générale.

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique à ce médicament, mais en cas de surdose, un lavage gastrique devrait être effectué. En présence d'un hypercorticisme et (ou) d'une suppression de la fonction surrénalienne, il faut arrêter le traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'utilisation de l'onguent SYNALAR est appropriée lorsqu'un effet émollissant est souhaité.

Une petite quantité d'onguent SYNALAR à 0,025 % doit être appliquée délicatement sur la surface de peau atteinte, deux ou trois fois par jour, selon les besoins.

SYNALAR en solution topique à 0,01 % doit être appliqué sur la peau atteinte en une mince couche, de deux à quatre fois par jour, selon la gravité de l'affection. Dans le cas de l'application sur une région velue, on doit écarter les poils pour permettre un contact direct avec la lésion.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'onguent ou la solution SYNALAR sous un pansement occlusif.

PRÉSENTATION

L'onguent SYNALAR à 0,025 % est présenté en tubes pliables de 60 g.

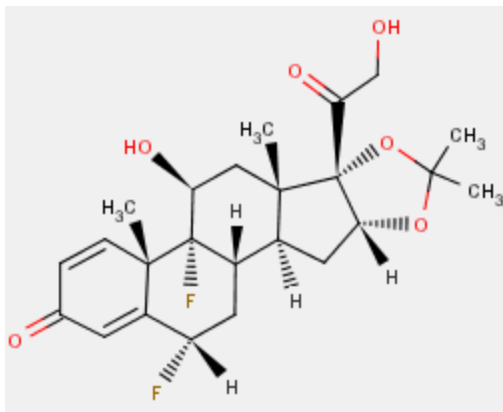
La solution topique SYNALAR à 0,01 % est présentée en flacons de plastique pressables de 60 mL.

Conserver à la température de la pièce, entre 15 et 30 °C.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom chimique : 16,17-acétonide de 6a, 9a-difluoro-16-hydroxyprednisolone

Formule développée :



Formule moléculaire: $C_{24} H_{30} F_2 O_6$

Poids moléculaire : 452,48 g/mol

Propriétés physicochimiques

Description : L'acétonide de fluocinolone, l'ingrédient actif de SYNALAR, est un composé chimique modifié de la prednisolone, présenté sous forme de poudre cristalline, de blanc à blanc crème. Il est inodore et stable dans l'air.

Point de fusion : Le point de fusion se situe entre 268 et 280 °C.

PHARMACOLOGIE

SYNALAR (acétonide de fluocinolone) est un composé chimique modifié de la prednisolone qui possède des propriétés anti-inflammatoires et gluconéogéniques supérieures à celles du composé mère lorsqu'ils sont comparés sur une base équivalente.

On a signalé que l'activité glucocorticoïde de l'acétonide de fluocinolone équivaut à 263 fois celle du cortisol (hydrocortisone), déterminée lors du dosage de l'activité thymolytique chez le rat; on a observé une activité équivalente à 446 fois celle du cortisol lors du dosage de l'activité anti-granulome chez le rat et, également, chez le même animal, une activité équivalente à 138 fois celle du cortisol lors du dosage du glycogène hépatique (évaluation des dépôts de glycogène).

Lors d'analyses similaires effectuées sur des rats, les données indiquent que l'acétonide de fluocinolone a une activité glucocorticoïde équivalente à 500 fois celle du cortisol (hydrocortisone), mesurée par les dosages de l'activité thymolytique et anti-granulome.

L'acétonide de fluocinolone a exercé des effets minimaux sur l'excrétion du sodium et du potassium dans le cadre d'études sur des rats surrénalectomisés.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

On a utilisé la mesure de l'activité vasoconstrictrice pour estimer le potentiel anti-inflammatoire des corticoïdes topiques chez les humains. Dans ce dosage, l'acétonide de fluocinolone a exercé une activité équivalente à 100 fois celle de l'acétate d'hydrocortisone.

Dans leurs études, Holden et Adams (1959) et Rahman et Berline (1965) ont montré que les corticoïdes inhibent la croissance des fibroblastes et Dughet et Berline ont montré que les fibroblastes participent directement au processus inflammatoire. Pour ce qui est de l'effet inhibiteur sur la multiplication des fibroblastes dans des cultures tissulaires, l'acétonide de fluocinolone s'est révélé 440 fois plus puissant que le cortisol (hydrocortisone).

Les corticoïdes stabilisent les membranes lysosomiales, ce qui empêche la libération des enzymes digestives et des enzymes lytiques, habituellement libérées en réponse à certains stimuli nuisibles. Il se peut que cet effet protecteur des corticoïdes soit à l'origine de leur action thérapeutique.

Par voie orale, l'efficacité de l'acétonide de fluocinolone, mesurée par le dosage éosinopénie chez l'humain, est équivalente à celle de la prednisolone. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, l'acétonide de fluocinolone est plus puissant que la prednisolone, valeur calculée en mg/mg. On a évalué chez des sujets volontaires l'effet de l'acétonide de fluocinolone par voie orale sur la suppression de la réaction inflammatoire provoquée par l'huile de croton (test standard). Chez 5 sujets, la triamcinolone s'est révélée constamment plus puissante que l'acétonide de fluocinolone. Chez 4 sujets sur 6, l'acétonide de fluocinolone a exercé un effet anti-inflammatoire supérieur à celui observé dans le groupe témoin sous placebo, mais chez

2 sujets sur 6, l'effet a été équivalent à celui noté dans le groupe témoin. Lorsqu'on a utilisé le strontium stable comme traceur pour l'étude du métabolisme du calcium chez l'humain, on a constaté que l'acétonide de fluocinolone exerçait un effet négligeable. Chez des humains, une dose de 20 mg d'acétonide de fluocinolone par jour, administrée par voie orale, pendant 18 à 24 jours, a entraîné un bilan azoté négatif et une perte de poids parallèle. À cette dose, on n'a noté aucun effet sur le bilan calcique ni sur l'excrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes ou des 17-cétostéroïdes.

Pharmacocinétique

Le degré de l'absorption percutanée des corticoïdes topiques dépend de nombreux facteurs, notamment l'excipient et l'intégrité de la barrière épidermique.

Les corticoïdes topiques peuvent être absorbés par une peau normale intacte. L'inflammation ou les autres atteintes de la peau augmentent l'absorption percutanée.

Une fois absorbés par la peau, les corticoïdes topiques sont acheminés par des voies pharmacocinétiques semblables à celles des corticoïdes administrés par voie générale. Les corticoïdes se lient aux protéines plasmatiques à divers degrés. Ils sont principalement métabolisés dans le foie et excrétés ensuite par les reins. Certains corticoïdes topiques et leurs métabolites sont également excrétés dans la bile.

Des études sur l'absorption générale chez l'humain ont été menées par divers chercheurs. McNall et Melby (données internes) ont étudié l'effet de l'application de grandes quantités de crème d'acétonide de fluocinolone à raison de 30 à 60 g par jour (soit de 7,5 à 15 mg de l'ingrédient actif) sur la peau de sujets dont l'état était normal et sur celle d'un patient atteint d'une dermatite exfoliative grave. Chez les patients dont l'état était normal, on a également mesuré le volume urinaire, les taux d'excrétion de sodium et de potassium en plus des taux d'excrétion des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticostéroïdes. On n'a signalé aucune anomalie dans les résultats. Lors d'une étude similaire, Myerson (1964) a signalé qu'il n'y avait pas de modifications notables de ces paramètres qui pourraient être attribuables à l'absorption de l'acétonide de fluocinolone.

Lors des études sur l'absorption, au cours desquelles on a utilisé la crème d'acétonide de fluocinolone à 0,2 %, à des doses de 2 à 3 g par jour sous pansement occlusif (de 4 à 6 mg de l'ingrédient actif), on n'a pas réussi à obtenir des données prouvant la présence d'un effet corticoïde. Des études additionnelles menées sur la crème d'acétonide de fluocinolone à 0,2 %, utilisée à des doses de 10 g par jour sans pansement occlusif, n'ont pas donné non plus de résultats prouvant la présence d'un effet corticoïde.

Une suppression passagère de l'activité surrénalienne a été notée après l'application de corticoïdes sur des surfaces corporelles moyennement grandes sous pansement occlusif. La suppression surrénalienne dépend de plusieurs facteurs : le pourcentage de surface corporelle traitée, la concentration de corticoïdes de la préparation topique et, surtout, l'intégrité de la barrière cutanée. La fonction surrénalienne semble se normaliser dans les 48 heures qui suivent l'arrêt du traitement.

L'évaluation clinique de l'acétonide de fluocinolone administré par voie orale a entraîné une réponse étonnamment variable chez les patients atteints d'une maladie corticosensibles. La plupart des chercheurs ont observé que l'agent était efficace et avait une puissance à peu près équivalente à celle de la prednisolone. Toutefois, dans au moins un groupe de patients atteints d'une maladie rhumatismale qui avait auparavant répondu à une corticothérapie, l'effet bénéfique s'est révélé négligeable chez 11 des 18 sujets ayant reçu des doses allant jusqu'à 8 mg par jour.

SYNALAR (acétonide de fluocinolone) utilisé en traitement topique s'est révélé un agent efficace dans le traitement des dermatoses inflammatoires et prurigineuses. Il est significativement plus efficace que l'hydrocortisone et, dans de nombreux cas, il s'est avéré efficace lorsque d'autres corticoïdes topiques entraînaient des réponses thérapeutiques insuffisantes.

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité de l'acétonide de fluocinolone, l'ingrédient actif de SYNALAR, est bien documentée chez plus de 4 000 patients pour les indications mentionnées ci-dessous. Le Tableau I présente un résumé de certaines des données cliniques cumulées représentatives.

Tableau I

	Nombre de publications	Nombre de patients	Amélioration significative**
dermatite de contact	27	750	713
dermatite eczémateuse	21	472	409
dermatite séborrhéique	18	442	426
dermatite atopique	24	460	426
psoriasis	36	1 699	1 510
neurodermatite	18	351	324
TOTAL	144	4 174	3 808

**Exprimée par les auteurs comme une réponse excellente, très bonne ou bonne, une diminution de l'inflammation, la disparition complète de l'inflammation, etc.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité aiguë portant sur l'acétonide de fluocinolone, l'ingrédient actif de SYNALAR, ont été menées chez des rats, des chats et des chiens. Chez les rats recevant des doses par voie intrapéritonéale, la DL₅₀ se situait entre 79 mg/kg et 126 mg/kg. Lors de l'administration par voie orale, la DL₅₀ était de 1 000 mg/kg. Lors de l'administration de doses par voie orale à des chats et des chiens, la DL₅₀ a été supérieure à 1 g/kg. Des études de toxicité subaiguë avec l'acétonide de fluocinolone ont été effectuées chez des singes; l'administration d'acétonide de fluocinolone par voie orale, pendant six mois, n'a entraîné aucun écart significatif

par rapport au groupe témoin, à l'exception d'une perte de poids, aux doses élevées. La dose administrée a été de 0,5 mg/kg, pendant 14 semaines, et a été portée jusqu'à 2 mg/kg pour le reste de la période de six mois.

L'acétonide de fluocinolone appliqué par voie topique à des lapins à une dose de 2 g/kg de poids corporel, pendant 13 semaines, a entraîné une perte de poids et une légère diminution de la taille des surrénales. Dix hommes adultes ont reçu par voie orale 4 mg d'acétonide de fluocinolone par jour, pendant 90 jours. On a réalisé des hémogrammes, des analyses des urines, des épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique, des dosages des taux sériques de sodium, de potassium et de calcium, et des examens des selles au cours de la période de contrôle, après 45 et 90 jours. Aucune variation significative de ces paramètres par rapport aux valeurs de contrôle n'a été relevée.

On n'a observé aucune irritation oculaire importante, pendant une période de 15 jours, chez des lapins auxquels on avait instillé dans les yeux 0,1 mL de l'excipient d'acétonide de fluocinolone en solution ophtalmique en concomitance avec des antibiotiques ou de l'excipient sans antibiotiques, deux fois par jour. Des doses quotidiennes d'acétonide de fluocinolone allant de 0,062 à 0,083 mg/kg par jour, administrées par vaporisateur nasal à des lapins, pendant 24 jours consécutifs, n'ont entraîné aucune affection clinique macroscopique significative des voies respiratoires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Berliner, D.L. and Rhumann, A. G. (1967) Influence of steroids on fibroblasts. I. An in vitro fibroblast assay for corticosteroids. *J. Invest. Derm.* 49: 117-122
2. Chann, M.M. and Levy, E.J. (1961) Fluocinolone acetonide, a new topical corticosteroid: clinical and pharmacologic evaluation. *J. New Drugs* 1:262-267
3. Dougherty, T.F. and Berliner D. Film: A new view of corticosteroid action in inflammatory dermatoses produced by Syntex Labs, Inc. - Palo Alto, CA
4. Deumling, W.W. (1965) The effects of propylene glycol solution of fluocinolone acetonide cream. *Clin.Med.*72: 1167-1171
5. Holden, M. and Adams, L.B. (1957) Inhibitory effects of cortisone acetate and hydrocortisone on growth of fibroblasts. Kanee, B. (1963)
6. Clinical studies with topical fluocinolone acetonide in the treatment of various dermatoses. *Can. Med. Assn. J.* 88: 999-1003
7. Lerner, L.J., et al (1964) Anti-inflammatory steroids: potency, duration and modification of activities. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 116: 1071-1077
8. London, D.R. (1968) The corticosteroids. *Practitioner* 200: 113-120
9. March, C., et al (1965) Adrenal function after topical steroid therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6: 43-49
10. McKenzie, A.W. (1962) Percutaneous absorption of steroids. *Arch. Derm.* 86:611-614
11. Meenan, F.O. (1963) The treatment of infantile eczema with fluocinolone acetonide cream. *J. Irish Med.Assn.*52: 75-76
12. Myerson, R.M. (1984) The effect of topical fluocinolone acetonide and nearly total body occlusive dressings on the urinary excretion of nitrogen, sodium, potassium, 17-ketosteroids and 17- hydroxysteroids. *Amer. J. Med. Sci.* 248: 441-444
13. Robinson, H.M., et al (1962) Topical therapy with fluocinolone acetonide. *Bull. Sch. Med. Univ. of Maryland*, 47: 21-24
14. Rhumann, A.G. and Berliner, D.L. (1965) Effect of steroids on growth of mouse fibroblasts in vitro. *Endocrinology* 76: 916-927
15. Sawyer, W.C. (1962) Treatment of resistant eczematous dermatoses with a new compound, fluocinolone acetonide. *Ann. Allergy* 20: 330-331

16. Scher, R.K. (1961) Treatment of refractory dermatoses with fluocinolone acetonide. *Curr. Ther. Res.* 3: 461-464
17. Scholtz, J.R. (1961) A new corticosteroid for topical therapy - fluocinolone acetonide. *Calif. Med.* 95: 224-226
18. Scholtz, J.R. and Nelson, D.H. (1965) Some quantitative factors in topical corticosteroid therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6: 498-509
19. Scoggins, R.B. and Kliman, B. (1965) Percutaneous absorption of corticosteroids. *New Eng. J. Med.* 273: 831-840