

## **Synalar®-N**

### **Composition**

#### *Principes actifs*

*Synalar-N Crème et Synalar-N Pommade:* Fluocinoloni-acetonidum, Neomycinum ut Neomycini sulfas.

#### *Excipients*

*Synalar-N Crème:* Propylenglycolum, Conserv.: Propylis parahydroxybenzoas (E 216), Methylis parahydroxybenzoas (E 218); Excipients ad unguentum.

*Synalar-N Pommade:* Propylenglycolum, Adeps lanae, Excipients ad unguentum.

### **Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

Crème et pommade: Fluocinoloni-acetonidum 0,25 mg, Neomycinum 3,5 mg ut Neomycini sulfas, pro 1 g.

### **Indications/Possibilités d'emploi**

Maladies de la peau inflammatoires, inflammatoires-prurigineuses et allergiques avec superinfection bactérienne à germes sensibles à la néomycine.

Synalar-N crème est particulièrement indiquée dans les stades aigus et subaigus, dans les lésions suintantes et sur les peaux grasses.

Synalar-N pommade, anhydre, grasse, est surtout appropriée dans les dermatoses chroniques et sèches.

### **Posologie/Mode d'emploi**

Appliquer une couche mince du produit en massages légers pas plus souvent qu'une ou deux fois par jour.

En général, l'application plus d'une ou deux fois par jour de glucocorticoïdes topiques augmente le risque d'effets indésirables sans potentialiser l'effet thérapeutique.

La durée de l'application dépend du résultat du traitement. La surface traitée ne doit pas dépasser 20% de la surface du corps. Ne pas dépasser une durée d'application de 4 ou 8 jours au maximum. Chez les enfants, le traitement ne devrait pas dépasser 4 jours. Après, s'il est opportun, on devrait passer à une monopréparation sans antibiotique.

Dose maximum chez les adultes: la dose journalière maximum conseillée pour les adultes est 10 g.

Si un traitement plus prolongé est nécessaire, l'état du patient devra être soumis à un contrôle médical, en tenant compte d'éventuels signes de modification de la cortisolémie plasmatique avant de prendre une décision sur la poursuite ou la répétition du traitement.

Nourrissons, petits enfants et enfants: voir sous «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions».

### *Enfants*

Dans l'application locale de glucocorticoïdes et de la néomycine, les enfants sont plus sensibles que les adultes en ce qui concerne la résorption des principes actifs. Chez les enfants, Synalar-N devrait donc être utilisé seulement pour une courte période (4 jours maximum), à doses basses et sur une petite surface (sous 10% de la surface du corps). Voir aussi «Mises en garde et précautions».

### **Contre-indications**

Synalar-N ne doit pas être utilisé dans:

- Les dermatoses tuberculeuses et syphilitiques.
- Les réactions vaccinales.
- Les infections primitives fongiques, bactériennes ou virales.
- L'acné.
- Grossesse et allaitement.
- En cas d'intolérance connue aux principes actifs ou à un des excipients de la crème ou de la pommade.
- Administration concomitante par voie systémique d'antibiotiques aminoglycosides et si le fonctionnement du rein est limité, à cause du risque d'une concentration sérique toxique.

Synalar-N ne doit pas être utilisé dans le conduit auditif chez les patients avec perforation du tympan (ototoxicité de la néomycine).

L'application sur les yeux et l'utilisation du produit dans les dermatites péri-orales ou la rosacée est contre-indiqué.

Les pansements occlusifs ne doivent pas être appliqués.

Synalar-N est contre-indiqué chez les nourrissons, les petits enfants et les enfants au-dessous de 4 ans.

Synalar-N ne devrait pas être appliqué sur des surfaces étendues (plus de 20% de la surface du corps) et pour une période prolongée.

Synalar-N ne doit pas être utilisé sur le visage ou dans la région génitale pendant plus d'une semaine.

### **Mises en garde et précautions**

À cause des potentiels ototoxiques et néphrotoxiques connus du sulfate de néomycine, il faut observer les limites concernant la durée du traitement et l'étendue de la surface du corps à traiter afin d'éviter une augmentation de la résorption. Afin de réduire le risque d'une dermatite de contact et d'une sensibilisation, une courte durée de traitement de 4 à 8 jours

doit être observée.

Afin de garantir le plus haut niveau possible de sécurité de la thérapie, chez les patients chez lesquels l'administration systémique des corticostéroïdes est contre-indiquée ou doit être mise en oeuvre avec une prudence particulière, un traitement de longue durée ou sur des surfaces étendues, particulièrement sous pansement occlusif, doit être préférablement évité ou doit être mise en oeuvre tout en respectant les précautions requises par une corticothérapie systémique.

Lors de l'utilisation de la crème, le 4-hydroxybenzoate de méthyle et le 4-hydroxybenzoate de propyle peuvent susciter des réactions d'hypersensibilité, même des réactions tardives. L'alcool cétylique et l'alcool stéarylique peuvent causer des irritations localisées de la peau (par ex.: dermatite de contact).

Le propylène glycol peut provoquer des irritations de la peau.

Lors de l'utilisation de la pommade, la lanoline peut provoquer des irritations locales de la peau.

En cas d'ulcérations, en particulier dans le traitement de l'Ulcus cruris venosum, on devra faire attention aux troubles possibles de la fermeture de la plaie.

Dans le traitement d'inflammations aiguës des surfaces cutanées on doit faire attention à troubles possibles de la cicatrisation causés par l'inhibition de la prolifération épithéliale.

La thérapie doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de réactions d'hypersensibilité.

Si une dermatose ne présente pas une réponse suffisante au traitement ou même s'aggrave, il convient d'arrêter le médicament et vérifier le diagnostic, en particulier grâce au diagnostic on devra écarter la possibilité d'une allergie à un des principes actifs (néomycine) ou un des excipients (p-hydroxybenzoate) ou d'une infection à germes résistants (entre autres d'origine fongique).

Les corticostéroïdes peuvent masquer les symptômes d'une réaction allergique de la peau à un des composants du médicament.

Le patient doit être avisé qu'il ne doit utiliser le médicament que pour son affection actuelle et qu'il ne doit pas le donner à d'autres personnes.

Chez l'homme, la néomycine, une des substances actives de Synalar-N, a montré des effets négatifs sur la formation des spermatozoïdes, en particulier avec réduction de la concentration des spermatozoïdes et du nombre des spermatozoïdes et également une diminution de la mobilité des spermatozoïdes.

Chez l'enfant, en particulier chez le nourrisson et l'enfant de bas âge, il convient de tenir compte que la capacité de résorption cutanée est accrue et que la proportion surface du corps: poids corporel est plus grande que chez l'adulte. Le risque d'effets indésirables systémiques (voir «Effets indésirables») comme, par exemple, la suppression de l'axe

hypophyse-glandes surrénales, est accru sous la thérapie et aussi le risque d'insuffisance surrénale après l'arrêt de la thérapie. Avec une thérapie de longue durée on peut avoir également des troubles de la croissance par absorption de corticostéroïdes.

### **Interactions**

Aucune interaction connue.

### **Grossesse/Allaitement**

#### *Grossesse*

L'utilisation de Synalar-N est contre-indiquée pendant la grossesse. Il n'existent pas des données cliniques suffisantes sur l'utilisation de Synalar-N pendant la grossesse.

Les études sur animaux ont indiqué des indices de toxicité au niveau de la reproduction pour la néomycine et l'acétonide de fluocinolone.

Dans le premier trimestre, chez 30 couples de mère et enfant, aucune malformation congénitale n'a été trouvée après l'utilisation de la néomycine, une des substances actives de Synalar-N, mais un cas de surdité a été signalé chez un nouveau-né dont la mère avait été traité avec la néomycine durant la grossesse. Aucune autre étude épidémiologique correspondante n'est à disposition jusqu'à présent. La néomycine traverse la barrière placentaire.

*Il est actuellement sujet de discussion si l'administration par voie systémique de glucocorticoïdes pendant le premier trimestre augmenterait le risque de la formation de fente palatine chez le fœtus.*

Lorsque les glucocorticoïdes sont administrés près du terme de la grossesse, il existe le risque d'atrophie corticosurrénale pour le fœtus, qui peut rendre nécessaire une substitution graduelle du traitement chez le nouveau-né.

Si l'utilisation de glucocorticoïdes pendant la grossesse est absolument nécessaire, il faut utiliser des substances comme l'hydrocortisone, le prednisone ou le prednisolone, puisque ces substances sont métabolisées par l'enzyme 11- $\beta$ -hydroxy-stéroïde déshydrogénase (11 $\beta$ HSD) en formes inactives dans le placenta, et le placenta constitue une protection plus efficace avec ces substances qu'avec la majeure partie des glucocorticoïdes synthétiques.

#### *Allaitement*

L'utilisation de Synalar-N est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Il n'y a pas de données sur le passage de la néomycine ou de l'acétonide de fluocinolone dans le lait maternel. D'autres glucocorticoïdes passent dans le lait maternel.

### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Aucune étude sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée.

## **Effets indésirables**

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

*Fréquemment* ( $\geq 1\%$  –  $< 10\%$ ): La néomycine provoque souvent une hypersensibilisation de contact.

*Occasionnellement* ( $\geq 0,1\%$  –  $< 1\%$ ): Des effets indésirables locaux tels qu'une irritation cutanée, des brûlures, un prurit, une sécheresse, une rougeur et une dermatite de contact et aussi des réactions d'hypersensibilité à un composant du médicament peuvent survenir surtout en début de traitement.

Lors de l'application locale de Synalar-N sur des surfaces étendues (supérieures à 1/5 de la surface corporelle) et/ou pendant une période prolongée, on a décrit les effets indésirables locaux suivants:

atrophie cutanée, notamment sur le visage, dans la région génitale ou les plis cutanées, striae distensae, téléangiectasies, purpura, diminution de la pigmentation cutanée, acné aux corticostéroïdes, manifestations d'irritation, dermatite périorale ou rosacée, dermatite de contact (due, par exemple, à la néomycine, au p-hydroxybenzoate, très rarement au fluocinone acétonide), macération cutanée, folliculite, hypertrichose, miliaire.

*Rarement* ( $\geq 0,01\%$  –  $< 0,1\%$ ): complications systémiques comme:

### *Affections endocriniennes*

Lors de l'application sur des surfaces étendues et pendant une période prolongée, il est possible d'observer des effets systémiques: inhibition de la synthèse endogène des corticostéroïdes, hypercorticisme avec oedème, déclenchement d'un diabète sucré jusqu'à maintenant latent, maladies des muscles de squelette, ostéoporose et, chez l'enfant, retard de la croissance.

Les enfants, à cause du plus grand rapport entre surface du corps et poids corporel, sont plus sensibles que les adultes à un effet de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien induit par le glucocorticoïde et aux effets exogènes des corticostéroïdes. Chez les enfants traités avec corticostéroïdes par usage externe, on a observé une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le syndrome de Cushing, un retard de la croissance, une prise de poids réduite et une augmentation anormale de la pression dans le crâne (hypertension intracrânienne).

Chez l'enfant, la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se manifeste par un bas niveau de cortisol plasmatique et par manque de réponse à la stimulation à l'ACTH.

L'hypertension intracrânienne se manifeste par un gonflement des fontanelles, maux de tête et un gonflement bilatérale du nerf optique (oedème papillaire bilatérale).

Après l'application locale de la néomycine, des troubles oto-vestibulaires et néphrotoxiques peuvent se manifester occasionnellement, in particulier en cas de résorption extrême après

applications répétées de Synalar-N sur des lésions étendues.

### **Surdosage**

Lors d'un surdosage les symptômes décrits dans le paragraphe «Effets indésirables» peuvent survenir à une fréquence accrue.

Dans des conditions particulières, une résorption systémique caractéristique de sulfate de néomycine peut survenir (voir «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»). Si l'on soupçonne cela, le médicament doit être immédiatement arrêté et l'état général du patient doit être contrôlé ainsi que sa capacité auditive et le fonctionnement rénale et neuromusculaire.

Le traitement d'un surdosage comprend un traitement symptomatique et un traitement d'appui.

Il faut également déterminer le taux sanguin de néomycine sulfate. Le taux plasmatique de néomycine sulfate peut être réduit par hémodialyse.

### **Propriétés/Effets**

Code ATC: D07CC02

L'acétonide de fluocinolone, le corticostéroïde local contenu dans Synalar N, possède un puissant effet antiphlogistique, antiallergique et antiprurigineux. Actuellement, les corticostéroïdes topiques sont habituellement répartis en 4 catégories – très puissant, puissant, moyennement puissant et faible – et Synalar N (concentration de corticostéroïde fluoré 0,025%) appartient à la catégorie des corticostéroïdes topiques dont l'effet est moyennement puissant.

Synalar-N contient en plus l'antibiotique aminoside néomycine. Le spectre d'action de la néomycine englobe nombreuses germes Gram-négatifs et quelques germes Gram-positifs.

La néomycine in vitro et à une concentration de 1–12,5 µg/ml est active sur *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella lacunata*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* et *Serratia sp.*

Le *Pseudomonas* est totalement résistant et les streptocoques sont presque complètement résistants.

En raison des fluctuations locales et temporelles de la situation de résistance, les informations locales et actuelles devraient être tenues en considération dans la décision de la thérapie. Un antibiogramme devrait être réalisé surtout en cas d'infections graves ou d'échec d'une thérapie.

L'effet bactéricide de la néomycine repose sur une inhibition de la synthèse protéique des bactéries par liaison irréversible aux sous-unités 30 S des ribosomes.

## **Pharmacocinétique**

Le degré de résorption cutanée des corticostéroïdes dépend principalement de la nature de l'application (application ouverte ou sous pansement occlusif), de l'âge du patient, de la zone cutanée atteinte et de la surface traitée, de la teneur de la peau en humidité et surtout de l'état de la peau et de la formulation galénique. C'est ainsi qu'on observe pour l'hydrocortisone qu'un pourcentage approximatif d'1% de la quantité pénètre à travers la peau normale et que ce pourcentage est d'environ 3% après détachement de la couche cornée et d'environ 10% sous occlusion.

Lorsqu'on a appliqué chez des sujets sains pendant 3 semaines 15 g/jour de fluocinone acétonide crème (0,025%) sur environ 1200 cm<sup>2</sup> de la peau du dos, on a observé une diminution moyenne de l'élimination urinaire de 17-cétostéroïdes allant jusqu'à 1,3%. Ce fait est également confirmé par un grand nombre d'études cliniques.

L'absorption de néomycine à base de pommade et en solution aqueuse a été étudiée sur 16 patients qui ont été traités sur de larges surfaces. Il n'y a eu aucune absorption de néomycine chez 14 patients à l'issue d'une semaine de traitement. Chez 2 patients souffrant de brûlures du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> degré, 20% de la surface corporelle ayant été traitée, une absorption minime avec taux sériques de moins de 1 µg/ml a pu être notée.

## **Données précliniques**

Il n'y a pas de données précliniques concernant un traitement continu avec l'acétonide de fluocinolone et le sulfate de néomycine. Il y a juste des données pour les deux principes actifs étudiés individuellement. Selon des études d'essais sur animaux avec corticostéroïdes administrées par voie systémique, l'acétonide de fluocinolone est peu toxique.

Les glucocorticoïdes, dans les expérimentations animales, ont provoqué des effets toxiques systémiques comme fentes palatines, anomalies du squelette, retard de la croissance intra-utérine et augmentation de la mortalité chez les embryons.

Des essais sur animaux avec des doses non tératogènes de glucocorticoïdes appliquées durant la gestation ont révélé que les risques de retard de la croissance intra-utérine, troubles cardiovasculaires, troubles du métabolisme à l'âge adulte et aussi de modification permanente de la densité des récepteurs des glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement peuvent être accrus.

Les études sur la toxicité chronique et subchronique avec l'acétonide de fluocinolone ont montré les symptômes typiques d'un surdosage de glucocorticoïdes.

Des études avec les glucocorticoïdes n'ont pas révélé des propriétés génotoxiques significatives du point de vue clinique.

Le sulfate de néomycine est ototoxique et néphrotoxique. Chez les animaux, l'ototoxicité a été observée chez les nouveau-nés, après que les mères avaient été traitées pendant la

gestation. Pour la néomycine il n'y a pas d'autres données significatives sur la toxicité au niveau de la reproduction. Des études réalisées pendant deux ans sur la cancérogénicité du sulfate de néomycine administré par voie orale chez les rats n'ont fourni aucune indication d'une incidence accrue de tumeurs.

### **Remarques particulières**

#### *Stabilité*

Synalar N ne doit pas être utilisé après la date de péremption figurant sur l'emballage.

La crème et la pommade ne doivent pas être conservées à une température dépassant 25 °C. Tenir hors de la portée des enfants.

### **Numéro d'autorisation**

29729, 29730 (Swissmedic).

### **Présentation**

Synalar-N crème 15 g. (B)

Synalar-N pom 15 g. (B)

### **Titulaire de l'autorisation**

Farmaceutica Teofarma Suisse SA.

### **Mise à jour de l'information**

Août 2010.