



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 avril 2016

corticoréline

STIMU-ACTH 100 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 356 631 1 5)

Laboratoire FERRING S.A.S.

Code ATC (2015)	V04CD04 (corticoréline)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Ce produit est à usage diagnostique uniquement. Evaluation de la fonction corticotrope de l'antéhypophyse dans tous les cas où une insuffisance corticotrope d'origine organique est suspectée, comme par exemple chez les patients présentant une tumeur hypophysaire ou un craniopharyngiome, les patients chez qui une insuffisance hypophysaire, un panhypopituitarisme ou un syndrome de la selle turcique vide est suspecté, les patients présentant des lésions traumatiques ou post-opératoires ou ayant subi des radiations au niveau de la région hypophysaire. Evaluation de la fonction corticotrope hypophysaire dans le cas où une insuffisance corticotrope fonctionnelle est suspectée, par exemple après un traitement au long cours par glucocorticoïdes (systémique ou local).»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	06/03/2001 (procédure nationale) Rectificatifs le 25/10/2011 et le 08/03/2013 (cf. annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classement ATC	2015 V V04 V04C V04CD V04CD04	Divers Médicaments pour diagnostic Autres médicaments pour diagnostic Tests pour la fonction hypophysaire Corticotréline

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 09/02/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 octobre 2010, la Commission a considéré que le SMR de STIMU-ACTH était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Ce produit est à usage diagnostique uniquement.

Evaluation de la fonction corticotrope de l'antéhypophyse dans tous les cas où une insuffisance corticotrope d'origine organique est suspectée, comme par exemple chez les patients présentant une tumeur hypophysaire ou un craniopharyngiome, les patients chez qui une insuffisance hypophysaire, un panhypopituitarisme ou un syndrome de la selle turcique vide est suspecté, les patients présentant des lésions traumatiques ou post-opératoires ou ayant subi des radiations au niveau de la région hypophysaire.

Evaluation de la fonction corticotrope hypophysaire dans le cas où une insuffisance corticotrope fonctionnelle est suspectée, par exemple après un traitement au long cours par glucocorticoïdes (systémique ou local). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Le diagnostic des hypercorticismes ne figure plus dans les indications de cette spécialité depuis 2011 (cf annexe).

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2008 au 31 octobre 2014). Un cas d'événement indésirable grave a été identifié dans la littérature au cours de la période 2008-2011 : apoplexie hypophysaire chez un patient ayant une tumeur/adénome hypophysaire et ayant eu l'utilisation simultanée de plusieurs tests diagnostiques : TRH, GHRH, LHRH et CRH (corticotroline),

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant la rubrique « effets indésirables » (cf annexe).

Ajout des mentions :

- Peu fréquent : hypotension, tachycardie, bouffées de chaleur, miction impérieuse, oppression thoracique, dyspnée, sensation de froid dans la bouche et dans la gorge, vertiges
- Rare : chute brutale de la tension artérielle
- Très rare : réactions anaphylactiques
- Fréquence indéterminée : augmentation de la concentration sérique de la prolactine.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2015), STIMU-ACTH n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diagnostic des insuffisances corticotropes organiques ou fonctionnelles ont également été prises en compte. Le test au Synacthène® peut être faussement normal dans les insuffisances corticotropes récentes ou partielles. En cas de suspicion clinique, il faut compléter l'exploration par un test à la Métopirone® ou par une hypoglycémie insulinique. Le test à la CRH peut être aussi utilisé^{1,2}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 octobre 2010, la place de STIMU-ACTH dans la stratégie diagnostique des insuffisances corticotropes n'a pas été modifiée.

¹ SFendocrino, Item 255- Adénome hypophysaire <http://www.s fendocrino.org/article/391/item-220-ndash-adenome-hypophysaire> consulté le 20 mars 2015

² SFendocrino, Item 255- Insuffisance surrénale <http://www.s fendocrino.org/article/400/item-255-ndash-insuffisance-surrenale> consulté le 20 mars 2015

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 octobre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'insuffisance corticotrope peut être à l'origine de complications graves.
- ▶ Il s'agit d'un test diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques.
- ▶ Il s'agit d'un test diagnostique de 2^{ème} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STIMU-ACTH reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

STIMU-ACTH 100 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable (corticotroline)
Depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence, les sections suivantes du RCP ont été modifiées :

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT STIMU-ACTH 100 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT STIMU-ACTH 100 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT STIMU-ACTH 100 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Corticotroline (humaine)..... 100 microgrammes Sous forme de trifluoroacétate de corticotroline pour une ampoule Cette CRH est obtenue par synthèse. Pour les excipients, voir 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Corticotroline (humaine)..... 100 microgrammes Sous forme de trifluoroacétate de corticotroline pour une ampoule Cette CRH est obtenue par synthèse. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Corticotroline (humaine)..... 100 microgrammes Sous forme de trifluoroacétate de corticotroline pour une ampoule Cette CRH est obtenue par synthèse. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour solution injectable.
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Diagnostic des hypercorticismes ACTH dépendants, en particulier dans le diagnostic différentiel des sécrétions hypophysaire ou ectopique d'ACTH; Diagnostic des insuffisances corticotropes, si la réponse au Synacthène est normale et si le test à la métopirone ou l'hypoglycémie insulémique sont contre indiqués.	4.1. Indications thérapeutiques Ce produit est à usage diagnostique uniquement. - Evaluation de la fonction corticotrope de l'antéhypophyse dans tous les cas où une insuffisance corticotrope d'origine organique est suspectée, comme par exemple chez les patients présentant une tumeur hypophysaire ou un craniopharyngiome, les patients chez qui une insuffisance hypophysaire, un panhypopituitarisme ou un syndrome de la selle turcique vide est suspecté, les patients présentant des lésions traumatiques ou postopératoires ou ayant subi des radiations au niveau de la région hypophysaire.	4.1. Indications thérapeutiques Ce produit est à usage diagnostique uniquement. - Evaluation de la fonction corticotrope de l'antéhypophyse dans tous les cas où une insuffisance corticotrope d'origine organique est suspectée, comme par exemple chez les patients présentant une tumeur hypophysaire ou un craniopharyngiome, les patients chez qui une insuffisance hypophysaire, un panhypopituitarisme ou un syndrome de la selle turcique vide est suspecté, les patients présentant des lésions traumatiques ou postopératoires ou ayant subi des radiations au niveau de la région hypophysaire. - Evaluation de la fonction corticotrope hypophysaire dans

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013
	- Evaluation de la fonction corticotrope hypophysaire dans le cas où une insuffisance corticotrope fonctionnelle est suspectée, par exemple après un traitement au long cours par glucocorticoïdes (systémique ou local).	le cas où une insuffisance corticotrope fonctionnelle est suspectée, par exemple après un traitement au long cours par glucocorticoïdes (systémique ou local).
4.2. Posologie et mode d'administration <i>Voie intraveineuse</i> Chez l'adulte La posologie recommandée est une ampoule de STIMU-ACTH, contenant 100 µg de corticoréline, à dissoudre dans 1 ml de son solvant. Chez l'enfant La posologie recommandée est de 1 µg / kg de poids corporel. Le contenu d'une ampoule de lyophilisat de STIMU-ACTH (100 µg de corticoréline) est dissous dans 1 ml de son solvant puis injecté par voie intraveineuse en bolus en 30 secondes. Pour évaluer l'augmentation des taux plasmatiques ou sériques d'ACTH et de cortisol, il est recommandé d'effectuer 4 prélèvements de sang veineux à 30, 0, 15 et 30 minutes avant et après l'injection intraveineuse de STIMU-ACTH. Des échantillons sanguins additionnels peuvent	4.2. Posologie et mode d'administration <i>Voie intraveineuse</i> Chez l'adulte La posologie recommandée est une ampoule de STIMU-ACTH, contenant 100 µg de corticoréline, à dissoudre dans 1 ml de son solvant. La posologie chez l'adulte obèse est de 2µg par kg de poids corporel. Chez l'enfant La posologie recommandée est de 1 µg / kg de poids corporel. Pour déterminer les taux plasmatiques ou sériques de base d'ACTH et de cortisol, 2 ml de sang veineux sont prélevés avant l'administration IV de STIMU-ACTH. Les instructions du laboratoire qui effectue les dosages doivent être soigneusement observées, notamment en ce qui concerne l'échantillonnage et la conservation. Pour l'ACTH, le prélèvement doit être fait sur EDTA centrifugé à froid immédiatement et transporté congelé jusqu'au laboratoire. Le contenu d'une ampoule de lyophilisat de STIMU-ACTH (100 µg de corticoréline) est dissous dans 1 ml de son solvant puis injecté par voie intraveineuse en bolus en 30 secondes. Un autre échantillon de sang veineux est prélevé 30 minutes après l'injection intraveineuse de STIMU-ACTH.	4.2. Posologie et mode d'administration <i>Voie intraveineuse</i> Chez l'adulte La posologie recommandée est une ampoule de STIMU-ACTH, contenant 100 µg de corticoréline, à dissoudre dans 1 ml de son solvant. La posologie chez l'adulte obèse est de 2µg par kg de masse corporelle. Chez l'enfant La posologie recommandée est de 1 µg / kg masse corporelle. Pour déterminer les taux plasmatiques ou sériques de base d'ACTH et de cortisol, 2 ml de sang veineux sont prélevés avant l'administration IV de STIMU-ACTH. Les instructions du laboratoire qui effectue les dosages doivent être soigneusement observées, notamment en ce qui concerne l'échantillonnage et la conservation. Pour l'ACTH, le prélèvement doit être fait sur EDTA centrifugé à froid immédiatement et transporté congelé jusqu'au laboratoire. Le contenu d'une ampoule de lyophilisat de STIMU-ACTH (100 µg de corticoréline) est dissous dans 1 ml de son solvant puis injecté par voie intraveineuse en bolus en 30 secondes. Un autre échantillon de sang veineux est prélevé 30 minutes après l'injection intraveineuse de STIMU-ACTH.

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013
être prélevés 45, 60 et 90 minutes après l'injection intraveineuse de STIMU-ACTH pour permettre une meilleure estimation de la libération d'ACTH et de cortisol. Les instructions du laboratoire qui effectue les dosages doivent être soigneusement observées, notamment en ce qui concerne l'échantillonnage et la conservation. Pour l'ACTH, le prélèvement doit être fait sur EDTA centrifugé à froid immédiatement et transporté congelé jusqu'au laboratoire.	Des échantillons sanguins additionnels peuvent être prélevés 15, 45, 60 et 90 minutes après l'injection intraveineuse de STIMU-ACTH pour permettre une meilleure estimation de la libération d'ACTH et de cortisol. Il est prévu de ne réaliser le test qu'une seule fois. Le test ne doit être répété que dans des situations cliniques pertinentes à la demande expresse du médecin.	Des échantillons sanguins additionnels peuvent être prélevés 15, 45, 60 et 90 minutes après l'injection intraveineuse de STIMU-ACTH pour permettre une meilleure estimation de la libération d'ACTH et de cortisol. Il est prévu de ne réaliser le test qu'une seule fois. Le test ne doit être répété que dans des situations cliniques pertinentes à la demande expresse du médecin.
4.3. Contre-indications Hypersensibilité connue à la corticoréline.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité connue à la substance active (corticoréline) ou à l'un des excipients.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité connue à la substance active (trifluoroacétate de corticoréline (humaine)) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Le test à la corticoréline doit être réalisé et suivi par un médecin spécialisé et expérimenté dans l'exploration de la fonction hypophysaire. La possibilité de réactions d'hypersensibilité bien qu'exceptionnelle doit être prise en considération en raison de la nature peptidique du produit et de la voie intraveineuse d'administration. Il est nécessaire de disposer du matériel pour un éventuel traitement d'urgence.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Le test à la corticoréline doit être réalisé et suivi par un médecin spécialisé et expérimenté dans l'exploration de la fonction hypophysaire. La possibilité de réactions d'hypersensibilité bien qu'exceptionnelle doit être prise en considération en raison de la nature peptidique du produit et de la voie intraveineuse d'administration. Il est nécessaire de disposer du matériel pour un éventuel traitement d'urgence.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Le test à la corticoréline doit être réalisé et suivi par un médecin spécialisé et expérimenté dans l'exploration de la fonction hypophysaire. La possibilité de réactions d'hypersensibilité bien qu'exceptionnelle doit être prise en considération en raison de la nature peptidique du produit et de la voie intraveineuse d'administration. Il est nécessaire de disposer du matériel pour un éventuel traitement d'urgence.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'administration préalable ou concomitante de préparations pharmaceutiques contenant des substances qui inhibent la libération de l'ACTH et/ou du cortisol ainsi que l'administration concomitante de médicaments qui conduisent à	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'administration préalable ou concomitante de préparations pharmaceutiques contenant des substances qui inhibent la libération de l'ACTH et/ou du cortisol ainsi que l'administration concomitante de médicaments qui conduisent à une potentialisation de	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'administration préalable ou concomitante de préparations pharmaceutiques contenant des substances qui inhibent la libération de l'ACTH et/ou du cortisol ainsi que l'administration concomitante de médicaments qui conduisent à une potentialisation de l'effet de STIMU-ACTH, devrait être évitée.

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013
une potentialisation de l'effet de STIMU-ACTH, devrait être évitée. La réponse de l'ACTH et / ou du cortisol est diminuée par les corticostéroïdes, les antihistaminiques, les antisérotoninergiques ou l'ocytocine. La vasopressine et ses analogues potentialisent l'effet du STIMU-ACTH.	l'effet de STIMU-ACTH, devrait être évitée. La réponse de l'ACTH et / ou du cortisol est diminuée par les corticostéroïdes, les antihistaminiques, les antisérotoninergiques ou l'ocytocine. La vasopressine et ses analogues potentialisent l'effet du STIMU-ACTH.	La variation de la concentration plasmatique de l'ACTH et / ou du cortisol est diminuée par les corticostéroïdes, les antihistaminiques, les antisérotoninergiques ou l'ocytocine. La vasopressine et ses analogues potentialisent l'effet du STIMU-ACTH.
4.6. Grossesse et allaitement STIMU-ACTH n'est pas indiqué au cours de la grossesse ou de l'allaitement. L'administration du produit au cours du 3ème trimestre de la grossesse n'est pas indiquée en raison des difficultés d'interprétation des résultats, même si le produit est bien toléré et non tératogène.	4.6. Grossesse et allaitement Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la corticoréline chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Il n'existe pas de données suffisantes sur le passage de la corticoréline dans le lait maternel chez l'Homme ou l'animal. La probabilité d'effets indésirables chez l'enfant allaité exposé au médicament à travers le lait maternel n'est pas connue. La corticoréline n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou qui allaite. L'administration du produit au cours du 3ème trimestre de la grossesse n'est pas indiquée en raison des difficultés d'interprétation des résultats.	4.6. Grossesse et allaitement Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la corticoréline chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Il n'existe pas de données suffisantes sur le passage de la corticoréline dans le lait maternel chez l'Homme ou l'animal. La probabilité d'effets indésirables chez l'enfant allaité exposé au médicament à travers le lait maternel n'est pas connue. La corticoréline n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou qui allaite. L'administration du produit au cours du 3ème trimestre de la grossesse n'est pas indiquée en raison des difficultés d'interprétation des résultats.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. <u>Etant donné la courte durée de vie de la corticoréline, les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont attendus comme négligeables.</u>	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. <u>Etant donné la courte durée de vie de la corticoréline, les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont attendus comme négligeables.</u>

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013																																																
4.8. Effets indésirables Occasionnellement, une faible sensation de chaleur peut apparaître au niveau de la tête et de la partie supérieure du corps. De faibles sensations olfactives et gustatives peuvent apparaître. Ces effets secondaires sont de courte durée et disparaissent rapidement. Les effets secondaires décrits sont insignifiants lorsque la dose recommandée est administrée. A ce jour, très peu de cas d'hypersensibilité ont été rapportés. Néanmoins, la possibilité d'une réaction allergique doit être prise en considération.	4.8. Effets indésirables La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; Rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; Très rare (<1/10 000). <table><tr><th>Classe- organe MedDR A</th><th>Très fré- quent</th><th>Fréqu ent</th><th>Peu fréquen t</th><th>Rare</th><th>Très rare</th></tr><tr><td>Affecti ons du systèm e immuni taire</td><td></td><td></td><td>Hyper- sensibili té</td><td></td><td>Réacti ons anaph y- lactiqu es</td></tr><tr><td>Affecti ons du systèm e nerveu x</td><td></td><td>Troubl es olfactif s et gustati fs transit oires</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Troubl es généra ux et anoma lies au site d'admi nistrati on</td><td></td><td>Sensa tion transit oire de chaleu r</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Classe- organe MedDR A	Très fré- quent	Fréqu ent	Peu fréquen t	Rare	Très rare	Affecti ons du systèm e immuni taire			Hyper- sensibili té		Réacti ons anaph y- lactiqu es	Affecti ons du systèm e nerveu x		Troubl es olfactif s et gustati fs transit oires				Troubl es généra ux et anoma lies au site d'admi nistrati on		Sensa tion transit oire de chaleu r				4.8. Effets indésirables La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; Rare (≥1/10 000, <1/1 000) Très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée. <table><tr><th>Classe- organe MedDRA</th><th>Fréqu ent</th><th>Peu fréquent</th><th>Rare</th><th>Très rare</th><th>Fréqu ence indéte rminé e</th></tr><tr><td>Affecti ons du système immunit aire</td><td></td><td>Hyper- sensibilité</td><td></td><td>Réa ction s anap hy- lacti ques</td><td></td></tr><tr><td>Affecti ons du système nerveux</td><td></td><td>Troubl es olfactif s et gustati fs transit oires</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affecti ons cardiaqu es</td><td></td><td>Hypoten sion, Tachyca rdie</td><td></td><td>Chut e bruta le de la tensi on artéri elle</td><td></td></tr></table>	Classe- organe MedDRA	Fréqu ent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréqu ence indéte rminé e	Affecti ons du système immunit aire		Hyper- sensibilité		Réa ction s anap hy- lacti ques		Affecti ons du système nerveux		Troubl es olfactif s et gustati fs transit oires				Affecti ons cardiaqu es		Hypoten sion, Tachyca rdie		Chut e bruta le de la tensi on artéri elle	
Classe- organe MedDR A	Très fré- quent	Fréqu ent	Peu fréquen t	Rare	Très rare																																													
Affecti ons du systèm e immuni taire			Hyper- sensibili té		Réacti ons anaph y- lactiqu es																																													
Affecti ons du systèm e nerveu x		Troubl es olfactif s et gustati fs transit oires																																																
Troubl es généra ux et anoma lies au site d'admi nistrati on		Sensa tion transit oire de chaleu r																																																
Classe- organe MedDRA	Fréqu ent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréqu ence indéte rminé e																																													
Affecti ons du système immunit aire		Hyper- sensibilité		Réa ction s anap hy- lacti ques																																														
Affecti ons du système nerveux		Troubl es olfactif s et gustati fs transit oires																																																
Affecti ons cardiaqu es		Hypoten sion, Tachyca rdie		Chut e bruta le de la tensi on artéri elle																																														

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013						
			Affections vasculaires		Bouffées de chaleur			
			Affections du rein et des voies urinaires		Miction impérieuse			
			Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Oppression thoracique, dyspnée			
			Affections gastro-intestinales		Sensation de froid dans la bouche et dans la gorge			
			Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation transitoire de chaleur au niveau de la tête, du cou et du torse	Vertiges			

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013						
		Affections endocriniennes					Augmentation de la concentration sérique de la prolactine	
4.9. Surdosage A dose plus élevée, une diminution transitoire de la pression artérielle avec accélération cardiaque peut s'observer.	4.9. Surdosage Une dose plus élevée peut entraîner une diminution transitoire de la pression artérielle avec accélération du rythme cardiaque et une augmentation de la sécrétion de prolactine. En cas de surdosage, les effets indésirables cités dans le paragraphe « Effets indésirables » peuvent être observés (voir section 4.8). Du fait de l'élimination rapide de la corticoréline, en cas de surdosage, aucune mesure spécifique n'est nécessaire.	4.9. Surdosage Une dose plus élevée peut entraîner une diminution transitoire de la pression artérielle avec accélération du rythme cardiaque et une augmentation de la sécrétion de prolactine. En cas de surdosage, les effets indésirables cités dans le paragraphe « Effets indésirables » peuvent être observés (voir section 4.8). Du fait de l'élimination rapide de la corticoréline, en cas de surdosage, aucune mesure spécifique n'est nécessaire.						
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques HORMONES HYPOTHALAMIQUES (H : Hormones systémiques) La corticoréline, polypeptide obtenu par synthèse, est une "releasing-hormone" normalement synthétisée dans l'hypothalamus humain. Elle stimule la sécrétion d'ACTH hypophysaire et par conséquent celle du cortisol à partir de la corticosurrénale.	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : test de la fonction hypophysaire Code ATC : V04C D04 La corticoréline, polypeptide obtenu par synthèse, est une "releasing-hormone" normalement synthétisée dans l'hypothalamus humain. Elle stimule la sécrétion d'ACTH hypophysaire et par conséquent celle du cortisol à partir de la corticosurrénale.	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : test de la fonction hypophysaire Code ATC : V04C D04 La corticoréline, polypeptide obtenu par synthèse, est une "libérine" normalement synthétisée dans l'hypothalamus humain. Elle stimule la sécrétion d'ACTH hypophysaire et par conséquent celle du cortisol à partir de la corticosurrénale.						
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	5.2. Propriétés pharmacocinétiques	5.2. Propriétés pharmacocinétiques						

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013
Après administration intraveineuse de 100 µg de corticoréline (humaine) les taux plasmatiques de CRH augmentent pour atteindre un maximum en 15 minutes puis diminuent après. La demi-vie pour une dose de 100 µg de corticoréline (humaine) est de 9 minutes.	Après administration intraveineuse de 100 µg de corticoréline (humaine) les taux plasmatiques de CRH augmentent pour atteindre un maximum en 5 minutes puis diminuent après. La demi-vie pour une dose de 100 µg de corticoréline (humaine) est de 9 minutes.	Après administration intraveineuse de 100 µg de corticoréline (humaine) les taux plasmatiques de CRH augmentent pour atteindre un maximum en 5 minutes puis diminuent après. La demi-vie pour une dose de 100 µg de corticoréline (humaine) est de 9 minutes.
5.3. Données de sécurité précliniques Lors des études de toxicité aiguë du trifluoroacétate de corticoréline (humain), aucun effet systémique ou local n'a pu être observé après l'injection par voie intraveineuse d'une dose approximativement 100 fois la dose clinique (143 µg / kg) chez le rat et chez le lapin. Après administration quotidienne répétée par voie intraveineuse d'une dose correspondant à 100 fois la dose clinique pendant 5 jours chez la souris, aucun effet systémique ou local ni modification pathologique n'a pu être observé.	5.3. Données de sécurité précliniques Lors des études de toxicité aiguë du trifluoroacétate de corticoréline (humain), aucun effet systémique ou local n'a pu être observé après l'injection par voie intraveineuse d'une dose approximativement 100 fois la dose clinique (143 µg / kg) chez le rat (5 mâles/5 femelles) et chez le lapin (3 mâles). Après administration quotidienne répétée par voie intraveineuse d'une dose correspondant à 100 fois la dose clinique pendant 5 jours chez la souris (5 mâles/5 femelles), aucun effet systémique ou local ni modification pathologique n'a pu être observé.	5.3. Données de sécurité précliniques Lors des études de toxicité aiguë du trifluoroacétate de corticoréline (humain), aucun effet systémique ou local n'a pu être observé après l'injection par voie intraveineuse d'une dose approximativement 100 fois la dose clinique (143 µg / kg) chez le rat (5 mâles/5 femelles) et chez le lapin (3 mâles). Après administration quotidienne répétée par voie intraveineuse d'une dose correspondant à 100 fois la dose clinique pendant 5 jours chez la souris (5 mâles/5 femelles), aucun effet systémique ou local ni modification pathologique n'a pu être observé.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients <u>Solvant</u> : Eau pour préparations injectables, chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué pour l'ajustement du pH. 6.2. Incompatibilités STIMU-ACTH ne doit pas être administré en même temps qu'une autre préparation pour administration parentérale (par exemple injections mixtes ou solutions pour perfusion). 6.3. Durée de conservation 30 mois.	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients <u>Solvant</u> : Eau pour préparations injectables, chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué pour l'ajustement du pH. 6.2. Incompatibilités STIMU-ACTH ne doit pas être administré en même temps qu'une autre préparation pour administration parentérale (par exemple injections mixtes ou solutions pour perfusion). 6.3. Durée de conservation 36 mois.	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients <u>Solvant</u> : Eau pour préparations injectables, chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué pour l'ajustement du pH. 6.2. Incompatibilités STIMU-ACTH ne doit pas être administré en même temps qu'une autre préparation pour administration parentérale (par exemple injections mixtes ou solutions pour perfusion). 6.3. Durée de conservation 36 mois.

ANNEXE I - RCP initial	RCP à partir du 25/10/2011	RCP à partir du 08/03/2013
6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas + 25° C. A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Poudre en ampoule (verre incolore). 1 ml de solvant en ampoule (verre). 6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination La solution pour administration intraveineuse doit être reconstituée avant l'injection. Le contenu de chaque ampoule de poudre de STIMU-ACTH doit donc être dissout dans 1 ml du solvant joint. STIMU-ACTH ne doit pas être administré si la date d'expiration a été dépassée.	6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas + 25° C. A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Poudre en ampoule de 2 ml (verre incolore de type I). 1 ml de solvant en ampoule de 2 ml (verre incolore de type I). 6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination La solution pour administration intraveineuse doit être reconstituée avant l'injection. Le contenu de chaque ampoule de poudre de STIMU-ACTH doit être dissout uniquement avec le solvant joint dans le conditionnement. La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. La solution reconstituée ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas transparente. Tout produit non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. STIMU-ACTH ne doit pas être administré si la date de péremption a été dépassée.	6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas + 25° C. A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Poudre en ampoule de 2 ml (verre incolore de type I). 1 ml de solvant en ampoule de 2 ml (verre incolore de type I). 6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination La solution pour administration intraveineuse doit être reconstituée avant l'injection. Le contenu de chaque ampoule de poudre de STIMU-ACTH doit être dissout uniquement avec le solvant joint dans le conditionnement. La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. La solution reconstituée ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas transparente. Tout produit non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. STIMU-ACTH ne doit pas être administré si la date de péremption a été dépassée.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ FERRING S.A.S. 7, RUE JEAN-BAPTISTE CLEMENT 94250 GENTILLY	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ FERRING S.A.S. 7, RUE JEAN-BAPTISTE CLEMENT 94250 GENTILLY	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ FERRING S.A.S. 7, RUE JEAN-BAPTISTE CLEMENT 94250 GENTILLY
8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE 356 631-1 : poudre en ampoule (verre) + 1 ml de solvant en ampoule (verre).	8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE 356 631-1 : poudre en ampoule (verre) + 1 ml de solvant en ampoule (verre).	8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE 356 631-1 : poudre en ampoule (verre) + 1 ml de solvant en ampoule (verre).