Synacthen® 0,25 mg/1 ml-Ampulle

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle enthält Tetracosactid 0,25 mg als Tetracosactid-hexaacetat. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung, Infusionslösung.

Ampullen mit klarer, farbloser, wässriger Injektionslösung (pH 4) zur intramuskulären Injektion oder zur intravenösen Infusion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diagnostisch bei Verdacht auf Unterfunktion der Nebennierenrinde.

Therapeutisch bei West Syndrom anstelle von Synacthen Depot, wenn die i.v. Gabe einer i.m. Injektion vorzuziehen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Diagnostisch

Synacthen Kurztest:

Man misst die Konzentration des Cortisols im Plasma unmittelbar vor und genau 30 Minuten nach einer i.m. oder i.v.-Injektion von 0,25 mg (1 ml) Synacthen.

Beurteilung:

Wenn das Plasmacortisol um mindestens 200 nmol/l (70 µg/l) ansteigt, d.h. wenn der Wert 30 Minuten nach der Injektion 500 nmol/l (180 µg/l) übersteigt, darf die Nebennierenfunktion als normal angesehen werden.

Therapeutisch

Für die Behandlung kann Synacthen 0,25 mg/1 ml anstelle von Synacthen Depot angewendet werden, wenn die intravenöse Gabe einer intramuskulären Injektion vorzuziehen ist.

Die niedrigste wirksame Dosis von Synacthen ist anzuwenden. Eine Dosisreduktion hat langsam zu erfolgen. Die Anwendungsdauer richtet sich nach dem klinischen Bild.

Bei Patienten, die während oder innerhalb eines Jahres nach der Behandlung eine Verletzung erleiden oder sich einer Operation unterziehen müssen, ist der damit verbundenen Belastung durch die Erhöhung der Dosis bzw. eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Synacthen entgegenzuwirken.

Bei längerer Anwendung kommt es zu einer relativen Insuffizienz der Hypophysen-Nebennieren-Achse, die nach Beendigung der Behandlung noch mehrere Monate anhalten kann. Eine entsprechende Corticoidtherapie ist daher zu erwägen.

Art der Anwendung

Synacthen® 0,25 mg/ 1 ml besitzt eine kurze Wirkungsdauer und kann sowohl intramuskulär als auch intravenös angewendet werden (im Gegensatz zu Synacthen Depot).

Für die therapeutische Anwendung kann Synacthen 0,25 mg/1 ml als i.v. Injektion oder als Infusion in Glukoselösung (5% oder 12,5%) oder physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) angewendet werden (Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2).

Es dürfen nur frisch zubereitete Lösungen verwendet werden und die Infusion muss aus Stabilitätsgründen nach 4 Stunden beendet sein.

Die Ampulle ist vor der Anwendung zu schütteln.

Der Inhalt der geöffneten Ampulle ist sofort zu verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Tetracosactid und/oder ACTH oder einen anderen Bestandteil des Präparates.
- Akute Psychosen
- Infektionskrankheiten
- Magen- und Duodenalulcera
- therapierefraktäre Herzinsuffizienz
- Cushing-Syndrom
- Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz
- adrenogenitales Syndrom
- schwere Osteoporose
- Waterhouse-Fridrichsen-Syndrom
- Niereninsuffizienz
- Nephrosklerose
- chronische Nephritis

– Amyloidose
– Thrombophlebitis
– Dekubitalulcera
– Phäochromozytom
– Schwangerschaft und Stillzeit
– Wegen der erhöhten Gefahr anaphylaktischer Reaktionen darf Synacthen nicht zur Behandlung von Asthma oder anderen allergischen Krankheiten verwendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Synacthen darf nur unter ärztlicher Überwachung appliziert werden.
Patienten, die neben der mit Tetracosactid zu behandelnden Grundkrankheit zu Allergien neigen oder an einer allergischen Krankheit - insbesondere Asthma - leiden, dürfen nur dann mit Synacthen behandelt werden, wenn andere Maßnahmen nicht zum Ziele führen und der Schweregrad der Erkrankung es rechtfertigt.
Auch der Synacthen-Test darf bei diesen Allergikern nur dann durchgeführt werden, wenn vorher keine ACTH-Präparate verabreicht worden sind. Auf jeden Fall aber muss die der Arzt darauf vorbereitet sein, einer etwaigen anaphylaktischen Reaktion nach der Synacthen-Injektion sofort begegnen zu können.
Vor der Anwendung von Synacthen muss sich der Arzt erkundigen, ob der Patient an allergischen Krankheiten - insbesondere an Asthma - leidet oder allgemein zu Allergien neigt. Er sollte sich auch erkundigen, ob der Patient schon früher mit ACTH-Präparaten behandelt worden ist und sich vergewissern, dass dabei keine Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind.
Treten während oder nach der Injektion lokale oder systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wie z.B. starke Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle, Urtikaria, Pruritus, Hitzewallung, ausgeprägtes Unwohlsein, Dyspnoe, so ist Tetracosactid abzusetzen und von jeglicher zukünftigen Anwendung von ACTH-Präparaten abzusehen.
Diese Reaktionen treten vornehmlich innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion auf. Der Patient sollte deshalb während dieser Zeit unter Beobachtung bleiben. Kommt es trotz allem zu einer schweren anaphylaktischen Reaktion, so müssen als Sofortmaßnahme Adrenalin (0,4 – 1 ml einer 1 mg/ml-Lösung i.m. oder 0,1 – 0,2 ml einer 1 mg/ml-Lösung in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung langsam i.v.) sowie Corticosteroide i.v. in hohen Dosen, eventuell wiederholt, verabreicht werden.
Eine Natrium- und Wasserretention als Reaktion auf Synacthen lässt sich oft durch eine salzarme Diät vermeiden oder beheben. Bei langfristiger Behandlung kann gelegentlich eine Kaliumsubstitution erforderlich sein.
Die Wirkung von Tetracosactid kann durch Hypothyreose oder Leberzirrhose verstärkt werden.
Bei Langzeittherapie mit Tetracosactid kann es zur Entstehung eines posterioren subkapsulären Katarakts und eines Glaukoms kommen.
Unter der Behandlung mit Tetracosactid kann es zu psychischen Veränderungen kommen (z.B. Euphorie, Insomnie, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, schwere Depressionen und sogar eindeutig psychotische Symptome). Bestehende emotionelle Instabilität oder psychotische Tendenzen können verstärkt werden.
Synacthen ist bei Patienten mit Keratokonjunktivitis herpetica mit Vorsicht anzuwenden, da die Möglichkeit einer Hornhautperforation besteht.
Eine latente Amöbiasis kann durch Synacthen aktiviert werden. Es empfiehlt sich daher, vor Beginn der Behandlung eine latente oder aktive Amöbiasis auszuschließen.
Ist Synacthen bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder positiver Tuberkulin-Reaktion indiziert, ist eine strenge Überwachung erforderlich, da die Krankheit reaktiviert werden kann. Bei Langzeittherapie sollten solche Patienten eine Chemoprophylaxe erhalten.
Bei allen Immunisierungsmaßnahmen ist Vorsicht angezeigt, da die Antikörperreaktion vermindert ist.
Bei sorgfältiger Beachtung einer individuell eingestellten Dosierung ist es unwahrscheinlich, dass Synacthen das Wachstum bei Kindern hemmt. Dennoch sollte unter Langzeitbehandlung das Wachstum überwacht werden.
Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mittelschwerer bis schwerer Hypertonie muss bei Beginn der Therapie mit Synacthen die medikamentöse Behandlung des Grundleidens neu eingestellt werden (siehe auch Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen").
Bei Säuglingen und Kleinkindern sollten unter der Behandlung mit Synacthen regelmäßige echokardiographische Untersuchungen vorgenommen werden, da unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen eine reversible Hypertrophie des Myokards auftreten kann (siehe auch Abschnitt 4.8 "Nebenwirkungen").
Wird Synacthen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen angewendet, ist eine besonders sorgfältige Nutzen/ Risiko Abwägung erforderlich: unspezifische Colitis ulcerosa, Divertikulitis, vor

kurzem angelegte Darmanastomose, Hypertonie, Neigung zu Thromboembolie, Osteoporose, Myasthenia gravis.
Bei Patienten, die während oder innerhalb eines Jahres nach der Behandlung eine Verletzung erleiden oder sich einer Operation unterziehen müssen, ist der damit verbundenen Belastung durch die Erhöhung der Dosis bzw. eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Synacthen Depot
entgegenzuwirken. Unter Umständen ist die zusätzliche Verabreichung rasch wirkender Corticosteroide erforderlich. Zur Bekämpfung der zu behandelnden Erkrankung ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden. Eine eventuell erforderliche Dosisreduktion sollte allmählich durchgeführt werden. Bei längerer Anwendung kommt es zu einer relativen Insuffizienz der Hypophysen-Nebennieren-Achse, die nach Beendigung der Behandlung noch mehrere Monate anhalten kann. Eine entsprechende Corticoidtherapie ist daher zu erwägen.
Synacthen 0,25 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml.
Die Anwendung von Synacthen 0,25 mg kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Synacthen zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit kann zu schweren gesundheitlichen Schäden führen und sollte daher unbedingt vermieden werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Synacthen die Nebennierenrinde zu vermehrter Produktion von Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden anregt, können die unter diesen Corticosteroiden zu beobachtenden Interaktionen auftreten.

- Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden und vermehrte Kaliumausscheidung durch Diuretika/Saluretika.
- Abschwächung der Wirkung von Antidiabetika und Cumarinderivaten.
- Rifampicin, Phenytoin und Barbiturate können die Wirkung der sezernierten Glukokortikoide vermindern.
- Die gleichzeitige Gabe von Salicylaten kann die gastrointestinale Blutungsgefahr erhöhen.
- Eine Verstärkung des steroidalen Effekts von ACTH wurde nach gleichzeitiger Gabe von Theophyllin oder Propanolol beschrieben.
- Eine Abschwächung der Cortisolausschüttung wurde für Omeprazol und Dexamethason beschrieben.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antikonvulsiva wurden Leberschädigungen beschrieben.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mittelschwerer bis schwerer Hypertonie muss bei Beginn der Therapie mit Synacthen die medikamentöse Behandlung des Grundleidens neu eingestellt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Synacthen darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Stillzeit

Über Auswirkungen auf den Säugling bei der Behandlung der stillenden Mutter mit Synacthen liegen bisher keine Berichte vor, es ist daher abzustillen (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Synacthen hat Großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Unter Synacthen kann es zu zentralnervösen Wirkungen kommen. Im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht angezeigt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können im Zusammenhang mit Tetracosactid auftreten. Da Synacthen die Nebennierenrinde zu vermehrter Produktion von Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden anregt, können die von diesen Corticosteroiden bekannten Nebenwirkungen auftreten.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tetracosactid

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Tetracosactid kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, welche bei Patienten, die zu Allergien (insbesondere Asthma) neigen, besonders schwer sein können (anaphylaktischer Schock). Zu den beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen zählen Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria, Pruritus, Flush, Unwohlsein, Dyspnoe und angioneurotisches Ödem oder Quincke-Ödem.
Über das Auftreten von ***Nebennierenrindenhämorrhagien*** wurde berichtet.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der glucocorticoiden und mineralocorticoiden Wirkung:

Es ist unwahrscheinlich, dass während der Kurzzeit-Anwendung als Diagnostikum Nebenwirkungen in diesem Zusammenhang auftreten. Bei einer therapeutischen Anwendung ist dies jedoch möglich.

Untersuchungen:

Suppression von Hauttestreaktionen, negative Stickstoffbilanz durch Proteinkatabolismus.

Herzerkrankungen:
Blutdruckanstieg, Herzinsuffizienz.
Bei Säuglingen und Kleinkindern, die über längere Zeit mit hohen Dosen behandelt werden, kann es zu einer reversiblen Hypertrophie des Myokards kommen.
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:
Leukozytose
Erkrankungen des Nervensystems:
Konvulsionen, erhöhter intrakranialer Druck mit Papillenödem (Pseudotumor cerebri) (in der Regel nach der Behandlung), Vertigo, Kopfschmerzen.
Augenerkrankungen:
Posteriorer subkapsulärer Katarakt, erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, Exophthalmus, Maculadegeneration.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Ulcus pepticum mit möglicher Perforation und Hämorrhagie, Pankreatitis, Trommelbauch, ulzerierende Oesophagitis.
Erkrankungen der Niere und Harnwege:
vereinzelt werden Nierenschäden beschrieben, Nebennierenrindenblutungen (einzelne Fälle bekannt)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Dünne brüchige Haut, Petechien und Ekchymose, Gesichtserythem, vermehrte Schweißabsonderung, Akne und Hautpigmentierung.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Osteoporose, Muskelschwäche, Abnahme der Muskelmasse, Steroidmyopathie, Wirbelkompressionsbrüche, aseptische Nekrose des Femurkopfes und des Humeruskopfes, Spontanfrakturen der Röhrenknochen, Sehnenrisse, Wachstumshemmung bei Kindern.
Endokrine Erkrankungen:
Cushing-Syndrom, sekundäre Insuffizienz der Nebennierenrinde und Hypophyse. Besonders bei Belastung z.B. durch Traumen, Operationen oder Krankheiten: Nebennierenrindenhämorrhagien, verminderte Kohlenhydrattoleranz, Hyperglykämie, Manifestation eines latenten Diabetes mellitus, Virilisierung.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Appetitsteigerung, Natrium- und Wasserretention, Kaliumverlust, hypokaliämische Alkalose und Calciumverlust, Hyperlipidämie, Hirsutismus.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Erhöhte Infektionsanfälligkeit, Abszess
Gefäßerkrankungen:
Thromboembolie, nekrotisierende Angiitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Gewichtszunahme, beeinträchtigte Wundheilung
Leber- und Gallenerkrankungen:
Fettleber, Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Menstruationsstörungen
Psychiatrische Erkrankungen:
Psychische Veränderungen bis hin zu Psychosen.
Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen können derzeit nicht gemacht werden
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Fälle von akuter Vergiftung sind nicht bekannt.
Bei Überdosierung können Zeichen einer Wasserretention (Gewichtszunahme) oder einer gesteigerten NNR-Tätigkeit (Cushing-Syndrom) auftreten. Synacthen ist dann entweder für einige Zeit abzusetzen oder niedriger zu dosieren.

Therapie von Intoxikationen
Ein spezifisches Antidot gibt es nicht.
Gabe von kaliumretinierenden Diuretika und evtl. Kalium.
Überwachung von Blutdruck, Wasser- und Elektrolythaushalt.
Bei einer schweren anaphylaktischen Reaktion empfehlen sich als Sofortmaßnahmen: Adrenalin (0,4 – 1 ml einer 1‰igen Lösung i.m. oder 0,1 – 0,2 ml einer 1‰igen Lösung in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung langsam i.v.) sowie Kortikosteroide i.v. in hohen Dosen (z. B. Prednisolon 1 – 2 g, evtl. wiederholt).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga – ACTH;
ATC-Code: H01A A02
Tetracosactid, der Wirkstoff von Synacthen, besteht aus den ersten 24 der insgesamt 39 Aminosäuren des natürlichen adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und besitzt dieselben physiologischen Eigenschaften, d.h. es stimuliert in der normal funktionierenden Nebennierenrinde (NNR) die Biosynthese von Gluco- und Mineralocorticoiden sowie (in geringem Maß) von Androgenen. Darauf beruht seine therapeutische Wirkung bei Indikationen, die auf eine Glucocorticoidtherapie ansprechen. Seine pharmakologische Wirkung ist aber nicht mit derjenigen von Corticosteroiden vergleichbar, denn bei einer ACTH-Therapie werden die Gewebe - im Gegensatz zur Therapie mit einem einzelnen Glucocorticoid - einem physiologischen Spektrum von Corticosteroiden ausgesetzt.
Der Angriffsort von ACTH liegt in der Plasmamembran der NNR-Zellen, wo es an einen spezifischen Rezeptor gebunden wird. Der Hormon-Rezeptor-Komplex aktiviert die Adenylzyklase, wodurch die Bildung von zyklischem AMP (Adenosinmonophosphat) angeregt wird. Das zyklische AMP aktiviert die Proteinkinase, welche die Synthese von Pregnenolon aus Cholesterin fördert. Aus Pregnenolon entstehen auf verschiedenen enzymatischen Wegen die diversen Corticosteroide.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Resorption und Verteilung
Das apparente Verteilungsvolumen von Tetracosactid beträgt rund 0,4 l/kg.
Die Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma nach einer i.v. Injektion beträgt in der ersten Stunde (erste Phase) ca. 7 Minuten, in der folgenden Stunde (zweite Phase) etwa 37 Minuten und danach etwa 3 Stunden (terminale Phase).
Biotransformation
Tetracosactid wird im Serum primär durch Serum-Endopeptidasen wie Trypsin, Plasmin, Thrombin und Kallikrein zu unwirksamen Oligopeptiden und sekundär durch Aminopeptidasen zu freien Aminosäuren aufgespalten.
Elimination
Seine rasche Elimination aus dem Plasma beruht vermutlich weniger auf diesem relativ langsamen Vorgang als auf der raschen Anreicherung des Wirkstoffes in der Nebennierenrinde und der Niere. 95 – 100% der mit β^{1-24}-Corticotropin-^{131}I i.v. verabreichten Radioaktivität werden innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Es wurden keine Studien zur Untersuchung des kanzerogenen oder mutagenen Potenzials oder einer Beeinträchtigung der Fertilität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Essigsäure
Natriumacetat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten
Ringer-Acetat-Lösung eignet sich nicht für die Infusion.
Es dürfen nur frisch zubereitete Lösungen verwendet werden, und die Infusion muss aus Stabilitätsgründen nach 4 Stunden beendet sein.
Wegen eines enzymatischen Abbaus im Blut ist es nicht zweckmäßig, Synacthen einer Blut- oder Plasmatransfusion zuzusetzen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Im Kühlschrank lagern (2 bis 8° C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle aus farblosem Glas, Glas-Typ I
Packungen mit 1 Ampulle.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 Rom
Italien

8. Zulassungsnummer

13.387

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Februar 1967 / 22. Dezember 2005

10. Stand der Information

Jänner 2015

11. Dosimetrie

Rezept- und apothekenpflichtig.