Antepan 200 µg-Ampullen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 200µg Protirelin (TRH).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung; pH-Wert: 5,0-6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Antepan wird zur Durchführung des TRH-Testes im Rahmen der Schilddrüsen- und Hypophysendiagnostik angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einzel- und Tagesdosis bei Erwachsenen:

In der Regel ist bei Erwachsenen eine Dosierung von 200 µg TRH für diagnostische Zwecke ausreichend.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren:

Bei Kindern ab einem Alter von 2 Wochen beträgt die Dosierung 1 Mikrogramm Protirelin/kg Körpergewicht (KG).
Nur sehr wenige Daten liegen bei Neugeborenen, die jünger als 2 Wochen sind, vor. Veröffentlicht wurden Daten zu Dosierungen von 7 bis 20 µg/kg KG.

Ältere und/oder übergewichtige Patienten

Ältere und/ oder übergewichtige Patienten benötigen oft eine höhere TRH-Dosis, um eine entsprechende TSH-Antwort zu erzielen. Für diese Fälle stehen Antepan 400 µg Ampullen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.
Nach Abnahme von ca. 5 ml Venenblut zur radioimmunologischen Bestimmung des Serum-Basalwertes von TSH wird Antepan langsam über mindestens eine Minute intravenös injiziert.
Antepan sollte bevorzugt am liegenden Patienten intravenös verabreicht werden, da dies die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Hypotension vermindert.
Ca. 30 Minuten nach der Applikation von Antepan ist das durch TRH bewirkte TSH-Maximum erreicht und es werden noch einmal 5 ml Blut für die 2. radioimmunologische Bestimmung des Serum-TSH-Spiegels abgenommen. Bei Kindern mit Verdacht auf eine angeborene zentral-bedingte Schilddrüsenunterfunktion ist eine zusätzliche Probe nach 180 Minuten notwendig.
Das Nichteinhalten der Zeitintervalle für die Bestimmung des stimulierten TSH-Wertes kann zu Fehlinterpretationen der Schilddrüsenfunktionen führen.
Wegen tageszeitlicher Schwankungen des TSH-Blutspiegels sollten Ausgangswerte und Vergleichswerte zwischen 9 und 17 Uhr erfasst werden, da während dieser Zeit keine wesentlichen Schwankungen der TSH-Blutkonzentration zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Zur einmaligen Anwendung als Diagnostikum.
Eine Wiederholung des Tests und damit eine weitere Anwendung von Antepan sollte in der Regel erst nach 2 Wochen erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Antepan ist kontraindiziert bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- ernsthafte Überempfindlichkeitsreaktion nach vorangegangener TRH-Gabe;
- akuter Herzinfarkt;
- instabile Angina Pectoris;
- erhöhte Krampfbereitschaft;
- ausgeprägte Bronchialobstruktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen seiner Wirkung auf die glatte Muskulatur sollte Antepan bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzerkrankung, schlecht eingestelltem Hypertonus, großen Hypophysentumoren (Gefahr der Einblutung), Epilepsien und Asthma bronchiale nach strenger Indikation verabreicht werden.
Falls bei diesen Patienten ein TRH-Test erforderlich ist, sollte nach Möglichkeit der nasale TRH-Test – unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks – angewendet werden.

Patienten mit Erkrankungen der Hirnanhangsdrüse (Hypophysentumor) sind nach der i.v. Gabe von Protirelin besonders streng zu überwachen, da vereinzelt epilepsieartige Anfälle, Bewusstlosigkeit und Sehstörungen als Folge von Einblutungen in die Hirnanhangsdrüse auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).
Nach thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose kann lange Zeit ein pathologisches TRH-Testergebnis vorliegen. Wurde eine TSH-supprimierende Therapie durchgeführt, erlaubt der TRH-Test erst nach einem 6-wöchigen therapiefreien Intervall eine Aussage über die Schilddrüsenfunktion. Unter einer Behandlung mit Levothyroxin und/oder Liothyronin soll eine 24-stündige Einnahmepause eingehalten werden, wenn ein TRH-Test in Verbindung mit einer Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum vorgesehen ist.
Eine nicht korrekte Applikation von TRH beim intravenösen Test sowie das Nichteinhalten des Zeitintervalls für die Bestimmung des stimulierten TSH-Wertes können zu Fehlinterpretationen der Schilddrüsenfunktion führen.
Über einen verminderten Anstieg von TSH wurde bei Patienten mit Morbus Cushing, schweren Depressionen, Anorexia nervosa, Urämie, Stress, Traumen, nach Operation und im Alter berichtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Levothyroxin und Liothyronin sowie andere Schilddrüsenhormonanaloga, wie z. B. Triiodothyroessigsäure (TRIAC), hemmen dosisabhängig den TSH-Anstieg im TRH-Test.
Der Anstieg wird vermindert durch Glukokortikoide, Somatostatin, Dopamin, Bromocriptin, Lisurid, Levodopa, Salicylate, Morphin, Barbiturate und Röntgenkontrastmittel.
Verstärkt, wenn auch meist nur geringfügig, wird der TSH-Anstieg durch: GnRH, GH-RH, CRH, Östrogene, Clomifen, Spironolacton, Iodid, Amiodaron, Lithium, Coffein, Theophyllin, Metoclopramid, Domperidon, Sulpirid, Chlorpromazin, Biperiden, Haloperidol oder Prostaglandine.
Die Aussagekraft des Testes kann durch diese Wechselwirkungen jedoch nur in ganz seltenen Fällen beeinflusst werden.
Durch Coffein können Nebenwirkungen verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von TRH ist in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht indiziert.
Protirelin passiert die Plazenta und stimuliert im fetalen Kreislauf die Freisetzung von Thyreotropin, Schilddrüsenhormonen und Prolaktin.
Negative Auswirkungen auf den Feten oder das Neugeborene sind bisher nicht bekannt.

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

Antepan hat keinen großen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, jedoch sind die möglichen Nebenwirkungen Benommenheit und Schwindel zu beachten(siehe 4.8 Nebenwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich:	≥1/1.000 bis <1/100
Selten:	≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten:	<1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Je nach Art der Anwendung (intravenös, nasal) treten Nebenwirkungen in unterschiedlicher Art und Häufigkeit auf. Sie werden nach intranasaler Gabe als leicht bis mittelschwer, nach intravenöser Injektion überwiegend als mittelschwer bis stark empfunden, sind jedoch bis auf sehr seltene Ausnahmen harmlos.
Bei Antepan können Nebenwirkungen in Form von subjektiven Missempfindungen, die 1 bis 3 Minuten nach der Injektion wieder verschwinden, sehr häufig auftreten. Sie bestehen zumeist in Hitzegefühl, Schwitzen Übelkeit, Harndrang, milden Kopfschmerzen, Benommenheit, Flush, sowie Missempfindungen im Bereich der Abdominal- und Beckenorgane, seltener in Erbrechen, Engegefühl in der Brust und Geschmacksstörungen. Gelegentlich kommt es zu Missempfindungen in der Brust oder an Armen und Beinen, Hungergefühl, Mundtrockenheit, Blutdruck- oder Pulsanstieg bzw. Blutdruckabfall mit Schwindel.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

Häufigkeit nicht abschätzbar: Bei einzelnen Patienten mit großen Hypophysentumoren sind in zeitlichem Zusammenhang mit TRH-Gaben akute lokale Komplikationen infolge Vergrößerung oder Apoplexie des Tumors beschrieben worden (Kopfschmerz, Bewusstseinsstörungen, Hirnnervenlähmungen, Visusminderung bis zur Amaurose, Hemiplegie), die z.T. neurochirurgische Eingriffe erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.4).
TRH war dabei in den meisten Fällen in Form eines kombinierten Hypophysentestes

zusammen mit anderen Substanzen verabreicht worden, so dass nicht klar ist, ob die Komplikationen auf TRH allein zurückgeführt werden können.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr selten: Auslösung eines Krampfanfalls bei erhöhter Krampfbereitschaft

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Asthmaanfall bei Asthmatikern.

Hinweis

Wie bei jeder i.v.-Injektion von Peptiden ist auch bei der Gabe von Antepan eine anaphylaktische Reaktion nicht auszuschließen. Es kann dabei zu Blutdruckabfall, Bewusstlosigkeit und Schock kommen.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum Kreislaufkollaps oder auch anaphylaktoiden Schock können in sehr seltenen Fällen auftreten. Dagegen ist mit einem anaphylaktischen Schock bei Protirelin als körpereigener Substanz nicht zu rechnen. In sehr seltenen Fällen wurden aber symptomatisch ähnliche Reaktionen beobachtet. Bei Patienten mit Hypophysentumoren traten epileptiforme Anfälle wie bei einer Hyperventilationstetanie auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenfunktionstest
ATC-Code: V04CJ02

Der Wirkstoff in Antepan ist ein synthetisches Protirelin, das dem natürlichen hypothalamischen Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) entspricht. Es bewirkt die Freisetzung von Thyreotropin (TSH) und Prolaktin aus dem Hypophysenvorderlappen und einen Anstieg der Konzentration beider Hormone im Serum. Die Bestimmung von TSH (vor und nach Stimulation mit Protirelin) ermöglicht zusammen mit der Thyroxin- und Triiodthyronin-Bestimmung die Lokalisation von Störungen innerhalb des Regelkreises Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die intravenöse Applikation von Protirelin führt nach zwei Minuten zu einem Konzentrationsmaximum von TRH im Serum.

Das TSH-Maximum im Serum wird ca. 30 Minuten nach dem TRH-Gipfel beobachtet, d.h. bei TRH-Injektion nach ca. 35 Minuten.

Biotransformation und Elimination

Nach intravenöser Applikation von TRH wird es im Serum und in Geweben enzymatisch rasch abgebaut. Die Serumhalbwertszeit liegt bei etwa 3 bis 6,5 Minuten, wobei sowohl natives TRH als auch Metabolite im Urin ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da Protirelin dem natürlichen menschlichen Thyreotropin-Releasing-Hormon entspricht, wurde es nicht ausführlich bezüglich mutagener Wirkung oder hinsichtlich eines Tumors erzeugenden Potentials untersucht. Ein bakterieller Test auf Genmutation verlief negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure 36% (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Klarglasampullen (Glastyp 1) zu 1,0 ml mit weißer Anbruchkerbe am Ampullenhals und einem blauen und darunter liegenden roten Farbring.
Packungsgrößen: 1 und 5 Ampullen, Bündelpackung zu 10 x 5 Ampullen
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien Österreich

8. Zulassungsnummer
17.290

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
20. Jänner 1983 / 11. Mai 2010

10. Stand der Information
November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.