

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synacthen® Depot 1 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle à 1 ml Injektionssuspension enthält 1,1 mg Tetracosactidhexaacetat, entsprechend 1 mg Tetracosactid = 100 I.E. ACTH

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol 10 mg/ml, Natriumverbindungen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Milchig-weiße Injektionssuspension

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

West-Syndrom

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung wird mit täglicher Verabreichung von Synacthen Depot 1 mg begonnen und nach ca. 3 Tagen auf Intervalltherapie umgestellt.

Erwachsene

Zu Beginn 1 mg täglich i.m. injizieren, bei akuten oder bedrohlichen Fällen kann man die Behandlung mit 1 mg alle 12 Stunden durch i.m. Injektion einleiten.

Zur Fortsetzung der Therapie nach Abklingen der akuten Erscheinungen gibt man im Allgemeinen 1 mg alle 2–3 Tage i.m.; bei gut ansprechenden Patienten kann man oft die Dosis senken bis zu 0,5 mg alle 2–3 Tage oder 1 mg pro Woche i.m.

Schulkinder

Initialdosis 0,25 bis 1 mg i.m. täglich; Erhaltungsdosis 0,25 bis 1 mg alle 2–8 Tage.

Kleinkinder

Initialdosis 0,25 bis 0,5 mg i.m. täglich; Erhaltungsdosis 0,25 bis 0,5 mg alle 2–8 Tage.

Säuglinge

Initialdosis 0,25 mg i.m. täglich; Erhaltungsdosis 0,25 mg alle 2–8 Tage.

Eine Dosisreduktion hat langsam zu erfolgen. Eine relative Insuffizienz der Hypophysen-Nebennierenrinden-Regulation ist nach längerer Behandlung mit Synacthen Depot 1 mg möglich und kann nach Therapieende über einige Monate anhalten. Eine adäquate Substitutionstherapie ist in diesen Fällen angezeigt.

Bei operativen Eingriffen oder verletzungsbedingten Stresssituationen während oder bis zu einem Jahr nach Beendigung der Therapie mit Synacthen Depot 1 mg kann eine Erhöhung der Dosis bzw. eine Wiederaufnahme der Therapie mit Synacthen Depot 1 mg erforderlich werden.

Art der Anwendung

Vor der Injektion die Ampulle kurz schütteln, bis sich eine gleichmäßig trübe Suspension gebildet hat. Der Inhalt der geöffneten Ampulle muss sofort verwendet werden.

Die Anwendungsdauer richtet sich nach dem klinischen Bild.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tetracosactid und/oder ACTH oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, einschließlich Benzylalkohol;
- akute Psychosen;
- Infektionskrankheiten;
- Magen- und Duodenalulzera;
- schwere Osteoporose;
- therapiefraktäre Herzinsuffizienz;
- Cushing-Syndrom;
- Nebennierenrinden-Insuffizienz;
- adrenogenitales Syndrom;
- Schwangerschaft und Stillzeit;
- Waterhouse-Friderichsen-Syndrom;
- Niereninsuffizienz;
- Nephrosklerose;
- chronische Nephritis;
- Amyloidose;
- Thrombophlebitis;
- Dekubitalulzera;
- Phäochromocytom.

Wegen der erhöhten Gefahr anaphylaktischer Reaktionen darf Synacthen Depot 1 mg nicht zur Behandlung von Asthma oder anderen allergischen Affektionen verwendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Synacthen Depot 1 mg darf nur unter medizinischer Überwachung angewendet werden.

Synacthen Depot 1 mg darf nicht i.v. angewendet werden.

Bei Diabetes mellitus und mittelschwerer oder schwerer Hypertonie muss die medikamentöse Behandlung des Grunderleidens neu eingestellt werden.

Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfordert die Behandlung bei unspezifischer ulzerativer Kolitis, Divertikulitis, frischer intestinaler Anastomosierung, Hypertonie, Disposition für Thromboembolien, Osteoporose und Myasthenia gravis.

Patienten, die neben der zu behandelnden Grundkrankheit zu Allergien neigen oder an einer allergischen Krankheit leiden, dürfen nur dann mit Synacthen Depot 1 mg behandelt werden, wenn andere Maßnahmen nicht zum Ziele führen und der Schweregrad der Erkrankung es rechtfertigt.

Vor der Anwendung von Synacthen Depot 1 mg muss sich der Arzt erkundigen, ob der Patient an allergischen Krankheiten – insbesondere 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 einer Injektion lokale oder systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wie z. B. starke Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle, Urti-

karia, Juckreiz, Hitzewallung, ausgeprägtes Unwohlsein, Atemnot, so ist Synacthen Depot 1 mg abzusetzen und von jeglicher zukünftiger 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, dann empfehlen sich die unter Abschnitt 4.9 genannten Notfallmaßnahmen.

Bei länger dauernder Anwendung von Synacthen Depot 1 mg kann es zu Glaukom und Kataraktentwicklung kommen.

Psychische Störungen und Verschlechterungen von bestehenden psychischen Erkrankungen können auftreten und Schlafstörungen können sich entwickeln.

Wegen der Gefahr einer Hornhautperforation sollte Synacthen Depot 1 mg bei Patienten mit Herpes corneae nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Synacthen Depot 1 mg kann eine latente Amöbiasis aktivieren. Vor der Anwendung von Synacthen Depot 1 mg sollte daher eine latente oder aktive Amöbiasis ausgeschlossen werden.

Wenn Synacthen Depot 1 mg bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder positivem Tuberkulintest angewendet werden muss, ist eine enge Überwachung erforderlich, weil die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose möglich ist. Während einer Langzeittherapie sollten diese Patienten eine Tuberkuloseprophylaxe erhalten.

Eine Pockenschutzimpfung darf während der Behandlung mit Synacthen Depot 1 mg nicht durchgeführt werden. Alle anderen Immunisierungen dürfen wegen einer herabgesetzten Antikörper-Antwort nur mit Vorsicht durchgeführt werden. Durch die Verabreichung von Synacthen Depot 1 mg kann es insbesondere bei längerer Anwendung zu einem erhöhten Infektionsrisiko kommen.

Bei Kindern sollte in regelmäßigen Abständen eine Echokardiographie durchgeführt werden, weil während einer Langzeitbehandlung mit hohen Dosen eine myokardiale Hypertrophie auftreten kann (siehe auch Abschnitt 4.8).

Unter der Voraussetzung, dass die Patienten sorgfältig auf eine individuelle Dosis eingestellt sind, ist es unwahrscheinlich, dass das Wachstum von Kindern gehemmt wird. Dennoch sollte das Wachstum von Kindern während einer Langzeitbehandlung kontrolliert werden.

Bei Patienten mit einer Hypothyreose oder einer Leberzirrhose kann Synacthen Depot 1 mg verstärkt wirken.

Eine Natrium- und Wasserretention lässt sich oft durch eine salzarme Diät vermeiden oder beheben. Bei langfristiger Behandlung kann gelegentlich eine zusätzliche Gabe von Kalium erforderlich sein.

Die Anwendung von Synacthen Depot 1 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Synacthen Depot 1 mg als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen.

Synacthen Depot 1 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch die in der Nebennierenrinde vermehrt sezernierten Gluko- und Mineralokortikoide können folgende Wechselwirkungen 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 Propranolol beschrieben.

Eine Abschwächung der Cortisolausschüttung wurde für Omeprazol und Dexamethason beschrieben.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antikonvulsiva wurden Leberschädigungen beschrieben.

In vitro wurden Wechselwirkungen mit Aminophyllin und Novobiocin beobachtet.

Bei Patienten, die bereits eine medikamentöse Therapie zur Behandlung von Diabetes mellitus oder zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Bluthochdruck erhalten, muss die Dosierung dieser Medikamente angepasst werden, wenn eine Behandlung mit Synacthen Depot 1 mg begonnen wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tetracosactidhexaacetat bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher ist Synacthen Depot 1 mg in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Tetracosactidhexaacetat, der Wirkstoff von Synacthen Depot 1 mg geht nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da jedoch maternale Kortikosteroide in die Muttermilch übergehen, sollte Milch aus Sicherheitsgründen in den ersten 24 Stunden nach der Verabreichung von Synacthen Depot 1 mg verworfen werden. Da-

nach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

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

Synacthen Depot 1 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Nebenwirkungen bei der Anwendung von Synacthen Depot 1 mg können bedingt sein durch Tetracosactid oder Benzylalkohol. Durch die Stimulation der Gluko- und Mineralokortikoidsekretion kann es zu Nebenwirkungen kommen, die qualitative den Nebenwirkungen einer Kortikoidtherapie entsprechen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Synacthen Depot 1 mg kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, welche bei Patienten, die an allergischen Erscheinungen (insbesondere Asthma) leiden oder zu Allergien neigen, vermehrt schwerer Natur (anaphylaktischer Schock) sind. Die Überempfindlichkeitsreaktionen können Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Nesselsucht (Urtikaria), Juckreiz (Pruritus), Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush-Syndrom), Unwohlsein, Atemnot (Dyspnoe) sowie Haut- und Schleimhautschwellungen und Wassereinlagerungen im Gewebe (angioneurotische Ödeme oder Quincke-Ödeme) umfassen.

Der in Synacthen Depot 1 mg enthaltene Benzylalkohol kann in seltenen Fällen, vor allem bei Kindern unter 3 Jahren, toxische Reaktionen hervorrufen und zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen.

Nebenwirkungen als Folge der erhöhten Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen

Untersuchungen

Es kann zu Verfälschung von Hauttests kommen. Vereinzelt wurde eine negative Stickstoffbilanz durch Proteinkatabolisierung beschrieben.

Herzkrankungen

Blutdruckanstieg, Dekompensation einer bestehenden Herzinsuffizienz, reversible Myokardhypertrophie bei Säuglingen und Kleinkindern.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukozytose

Erkrankungen des Nervensystems

Krampfanfälle, erhöhter intrakranialer Druck mit Papillenödem (üblicherweise nach Therapie), Schwindel, Kopfschmerz.

Augenerkrankungen

Kataraktentwicklung, erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, Exophthalmus, Makuladegeneration.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Peptische Ulzerationen (unter Umständen mit Perforation und Blutungen), Pankreatitis, ulzerative Ösophagitis, Blähungen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nierensteinbildung, Zeichen der Nebenniereninsuffizienz unter besonderen Belastungen, vereinzelt wurden Nierenschäden beschrieben.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Wundheilungsstörungen, Petechien und Ekchymosen, Steroidakne, Hyperpigmentation der Haut, vermehrtes Schwitzen, dünne, brüchige Haut (Hautatrophie), Erythem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Osteoporose, Muskelschwäche, Steroid-Myopathie, pathologische Frakturen von Röhrenknochen, aseptische Hüft- und Humeruskopfnekrosen sowie vertebrale Kompressionsfrakturen, Sehnenrupturen, Abnahme der Muskelmasse.

Endokrine Erkrankungen

Cushing-Syndrom, Wachstumsstörungen bei Kindern, Hyperglykämie, pathologische Glukosetoleranz, Manifestation eines latenten Diabetes mellitus, Hirsutismus und Virilisierungserscheinungen bei Frauen, Menstruationsstörungen, Nebennierenhämorrhagien, sekundäres mangelndes Ansprechen von Nebenniere und Hypophyse.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, Natrium- und Wasserretention, Hypokaliämie, Hypokalzämie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Erhöhte Infektanfälligkeit, Abszess

Gefäßerkrankungen

Thromboembolien, nekrotisierende Vaskulitis.

Psychiatrische Erkrankungen

Psychosegefahr (Entwicklung von Wahnvorstellungen und Halluzinationen), Störungen der Stimmung und Schlafstörungen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Fälle von akuter Vergiftung sind nicht bekannt.

Bei Überdosierung können vorübergehend Wasserretention (Gewichtszunahme) oder Zeichen einer gesteigerten Nebennierenrindentätigkeit (Cushing-Syndrom) auftreten. Synacthen Depot 1 mg ist dann entweder für einige Zeit abzusetzen oder niedriger zu dosieren, entweder durch Senkung der Dosis auf die Hälfte oder durch Verlängerung des Intervalls zwischen den Injektionen, z. B. auf 5–7 Tage.

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: H01AA02

Synacthen Depot 1 mg ist das erste synthetisch hergestellte Präparat mit ACTH-Wirkung. Tetracosactid, der Wirkstoff von Synacthen Depot 1 mg, besteht aus den ersten 24 Aminosäuren des natürlichen ACTH (Corticotrophin). Wie ACTH stimuliert es die adrenokortikale Produktion von Gluko- und Mineralokortikoiden, und in einem geringeren Maß die Produktion von Androgenen. Die pharmakologische Aktivität unterscheidet sich von den Glukokortikoiden, da das Gewebe einem eher physiologischen Spektrum von Kortikosteroiden exponiert ist.

Synacthen Depot 1 mg ist von konstanter Zusammensetzung. Es kann daher nach Gewicht dosiert werden. Synacthen Depot 1 mg liegt als Suspension vor, der Wirkstoff ist an einen anorganischen Zinkkomplex adsorbiert.

Synacthen Depot 1 mg wird intramuskulär verabreicht; für die intravenöse Anwendung steht unter der Bezeichnung *Synacthen Injektionslösung* ein besonderes Präparat zur Verfügung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Durch Adsorption von Tetracosactid an Zinkphosphat wird eine verzögerte Freigabe des Wirkstoffs aus der i. m. Injektionsstelle erzielt. Die radioimmunologisch bestimmten Plasmakonzentrationen von Tetracosactid liegen nach einer i. m. Injektion von 1 mg Synacthen Depot während 12 Stunden zwischen 200 und 300 pg/ml.

Das sichtbare Verteilungsvolumen von Tetracosactid beträgt rund 0,4 l/kg.

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.

Die rasche Elimination aus dem Plasma beruht wahrscheinlich nicht allein auf dieser relativ langsam verlaufenden Spaltung, sondern eher auf einer raschen Anreicherung des Wirkstoffs in Nebenniere und Niere. 95–100 % der mit β^{1-24} -Corticotropin- ^{131}I i. v. verabreichten Radioaktivität sind innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische Toxizität (0,3 mg/kg KG/d, 0,01 mg/kg KG/d, i. v.) wurde über 6 Wochen an Hunden untersucht. Die Ergebnisse der Studie lassen den Schluss zu, dass Tetracosactid bis zu 0,3 mg/kg ohne das Auftreten toxischer Effekte toleriert wurde. Dies entspricht dem 6-fachen der maximalen therapeutischen Dosis bei der Verabreichung an Säuglinge und an Kleinkinder. Pathologisch-anatomisch fand sich als alleiniger Befund eine dosisabhängige Vergrößerung mit Gewichtssteigerung der Nebennieren – ein Beweis der ACTH-Wirkung. Bei Anwendung der Depot-Formulierung sind im Vergleich zur i. v. Injektion niedrigere Plasmaspiegel zu beobachten. Dies führt zu einer Erhöhung des genannten Sicherheitsfaktors.

Hinsichtlich Reproduktionstoxizität ist Tetracosactid nur unzureichend geprüft: In Mäusen führte eine Behandlung mit ACTH während d12 und d17 in der Spätphase der Gestation (mit dem 79-fachen der humanen diagnostischen Dosis, bezogen auf einen Patienten von 60 kg), zu einer erhöhten prä- und postnatalen Mortalität der Nachkommenschaft und zu einer Reduktion des Körpergewichts bei der Geburt. Des Weiteren wurde eine verzögerte somatische und neuromuskuläre Entwicklung sowie eine verzögerte sexuelle Reifung der Nachkommenschaft beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol (10 mg), Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Zinkchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Glas-Ampullen, Typ I, mit einer milchig-weißen Injektionssuspension.

Es sind Packungen mit 1 **N1** und 10 **N2** Ampullen erhältlich, sowie Klinikpackung mit 100 (100 × 1) Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Ampullen müssen vor Gebrauch geschüttelt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sigma-Tau
Industria Farmaceutica Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144-Rom, Italien

Mitvertrieb

sigma-tau Arzneimittel GmbH
Lieberrstr. 22
80538 München
Telefon: 089-55 066 75-0
Telefax: 089-55 066 75-25
E-Mail: info@sigma-tau.de
Website: www.sigma-tau.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6445684.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
21.12.1967

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
24.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

02.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt