

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Antepan® nasal
1 mg pro Sprühstoß Nasenspray, Lösung
Wirkstoff: Protirelin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Sprühstoß Antepan nasal zu 0,09 ml Lösung enthält 1 mg Protirelin.

(1 Sprühflasche Antepan nasal enthält ausreichend Lösung für 20 Protirelin-Applikationen zu je 2 × 0,09 ml).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Antepan nasal enthält Parabene (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung.
Klare, farblose Lösung in einer Sprühflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Einzel- und Tagesdosis bei Erwachsenen:

2 Sprühstöße zu je 1 mg Protirelin (in jedes Nasenloch ein Sprühstoß).

Dosierung bei Kindern:

Antepan nasal kann bei Kindern ab 6 Jahren eingesetzt werden. Die Dosierung bei Kindern beträgt 1 Sprühstoß zu 1 mg Protirelin (ein Sprühstoß in eines der Nasenlöcher).

Art der Anwendung

Antepan nasal ist anzuwenden mit dem beigegepackten Sprühkopf und den Einmal-Sprühkappen.

Nach Abnahme von 5 ml Venenblut zur Bestimmung des Serum-Basalwertes von TSH wird bei Erwachsenen in jedes Nasenloch und bei Kindern in eines der Nasenlöcher ein Sprühstoß Antepan nasal appliziert. Dies erfolgt am besten im Sitzen bei leicht zurückgelehntem Oberkörper und vornübergebeugtem Kopf. Dabei wird die Sprühöffnung des Sprays bei Erwachsenen nacheinander in beide Nasenlöcher und bei Kindern in ein Nasenloch geführt – Flasche senkrecht halten – und jeweils der Pumpenmechanismus betätigt. Während des Sprühvorgangs sollte leicht durch die Nase eingeatmet werden.

Aus hygienischen Gründen muss für jeden Patienten die Einmalsprühkappe gewechselt werden.

30–45 Minuten nach der nasalen Anwendung werden noch einmal ca. 5 ml Blut für die Bestimmung des Serum-TSH-Spiegels abgenommen. Antepan nasal sollte nicht auf nüchternen Magen angewendet werden.

Hinweis:

Nach Anbruch einer neuen Packung muss das Sprühventil durch mehrmaliges kräftiges Drücken (ca. 7-mal) gefüllt werden. Eine zu

zaghafte Betätigung kann zur Unterdosierung führen. Die Sprühflasche muss immer so gehalten werden, dass der Schlauch des Sprühventils vollständig in die Flüssigkeit taucht. Das Einsprühen des Ventils zwischen den einzelnen Applikationen ist nicht notwendig.

Sollte die Sprühflasche allerdings einmal über längere Zeit nicht benutzt werden, so müssen zur Sicherung der einwandfreien Funktion der Dosierpumpe vor der Applikation bei mehr als dreiwöchiger Dosierpause 1 Sprühstoß, bei mehr als achtwöchiger Dosierpause 2 Sprühstöße abgegeben werden. Danach ist die Pumpe einsatzbereit.

Das Nichteinhalten der Zeitintervalle für die Bestimmung des stimulierten TSH-Wertes kann zu Fehlinterpretationen der Schilddrüsenfunktion 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.

Dauer der Anwendung

Zur einmaligen Anwendung als Diagnostikum.

Eine Wiederholung des Tests und damit eine weitere Anwendung von Antepan sollte frühestens nach 14 Tagen erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Antepan darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen die Parabene Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- ernsthafter Überempfindlichkeitsreaktion nach vorangegangener Protirelin-Gabe,
- akutem Herzinfarkt,
- instabiler Angina Pectoris,
- erhöhter Krampfbereitschaft,
- ausgeprägter Bronchialobstruktion.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit siehe unter 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit, schlecht eingestelltem Hypertonus, großen Hypophysentumoren (Gefahr der Einblutung), Epilepsien und Asthma bronchiale sollte die Indikation zum TRH-Test streng gestellt werden.

Falls bei diesen Patienten ein TRH-Test erforderlich ist, sollte nach Möglichkeit der nasale TRH-Test – unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks – angewendet werden.

Bei Patienten mit Rhinitis sollte – um etwaige Resorptionseinbußen zu vermeiden – der TRH-Test nicht nasal durchgeführt werden.

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 Schilddrüsenfunk-

tion. 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 Protirelin beim intravenösen und nasalen 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, Koffein, 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 Koffein können die Nebenwirkungen verstärkt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 nasaler Gabe als leicht bis mittelschwer und nach intravenöser Gabe als mittelschwer bis stark empfunden, klingen jedoch bis auf sehr wenige Ausnahmen schnell (nach wenigen Minuten) wieder ab.

Bei Antepan nasal treten subjektive Missempfindungen wie leichte Übelkeit, Harndrang, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörungen, Hitzegefühl und Gesichtsröte, die rasch abklingen, nur gelegentlich auf.

Bei einzelnen Patienten mit großen Hypophysentumoren sind in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Protirelin akute lokale Komplikationen infolge einer Vergrößerung des Tumors oder Apoplexie der Hypophyse beschrieben worden (Kopfschmerz, Bewusstseinsstörungen, Hirnnervenschwächen, Visusminderung bis zur Amaurose, Hemiplegie), die z.T. neurochirurgische Eingriffe erforderlich machten.

Protirelin war dabei in den meisten Fällen in Form eines kombinierten Hypophysentests zusammen mit anderen Substanzen verabreicht worden, so dass nicht klar ist, ob die Komplikationen auf Protirelin allein zurückgeführt werden können.

Die Parabene Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, und selten Bronchospasmen (Bronchialkrampf) hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Es ist bei Kindern die gleiche Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen zu erwarten.

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

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 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.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien an Kindern jeden Alters, einschließlich Früh- und Neugeborenen, wurde gezeigt, dass der TRH-Test unabhängig vom Alter mit einer optimalen intravenösen Dosis von 1 Mikrogramm/kg wirksam und sicher ist. Höhere Dosen führen nicht zu einer signifikant höheren Freisetzung von TSH. Allerdings waren bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 7 Tagen, die vor bzw. an dem Geburtstermin geboren wurden, die TSH-Basalspiegel und die TSH-Freisetzung höher als bei Erwachsenen. Bei Kleinkindern im Alter von 2 Wochen bis zu 2 Jahren sind ähnliche TSH-Basalspiegel wie bei Erwachsenen beobachtet worden mit einer höheren Freisetzung von TSH. Insgesamt ist die TSH-Antwort bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 2 Jahren in Bezug auf den TSH-Basalspiegel in der Größenordnung vergleichbar mit denen von Erwachsenen. Daten zur Anwendung von TRH-Nasenspray bei Kindern legen nahe, dass die Bioverfügbarkeit wie bei Erwachsenen ca. 10 % beträgt. Eine intranasale Einzeldosis von 1 mg resultiert daher in einer systemischen Dosis von annähernd 100 mg, die für Kinder aller Alters- und Gewichtsstufen wirksam und sicher ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei nasaler Verabreichung wird das Maximum der Protirelin-Konzentration im Serum nach 10 Minuten erreicht. Die Halbwertszeit liegt in diesem Fall bei 20 Minuten, da die Resorption aus den Nasenschleimhäuten über einen längeren Zeitraum erfolgt.

In jedem Fall wird das TSH-Maximum im Serum ca. 30 Minuten nach dem Protirelin-Gipfel beobachtet, d.h. bei nasaler Applikation nach ca. 45 Minuten.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit einer nasalen Applikation von 2 x 1 mg beträgt ca. 10 %.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Studien mit intravenös oder nasal verabreichtem TRH vor. Basierend auf Daten zur Wirksamkeit aus intravenösen und intranasalen TRH-Tests bei Kindern jeden Alters kann angenommen werden, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften vergleichbar mit denen von Erwachsenen sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol, Parabene: Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 36 % (zur pH-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch der Sprühflasche ist Antepan nasal 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sprühflasche aus klarem Glas mit weißem Schraubverschluss aus Polypropylen mit Teflon-Einlage.

Packungen mit einer Sprühflasche zu 4,7 ml Lösung, einem Sprühkopf und 20 Einmal-Schutzkappen (für 20 Anwendungen).
4 Sprühflaschen (4 x 1 Sprühflasche) mit insgesamt 4 Sprühköpfen und 80 Einmal-Schutzkappen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Henning Berlin Arzneimittel GmbH
10898 Berlin
Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Inhaber der Zulassung:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

777.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.01.1984/12.07.2011

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Jede Packung Antepan nasal enthält als
Zubehör:

1 Sprühkopf und 20 Einmal-Schutzkappen

CE



Hersteller:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt