

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synacthen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle à 1 ml Injektionslösung enthält 280 Mikrogramm Tetracosactidhexaacetat, entsprechend 250 Mikrogramm Tetracosactid = 25 I.E. ACTH

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare farblose Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diagnostisch bei Verdacht auf eine Unterfunktion der Nebennierenrinde.

Im Gegensatz zu *Synacthen Depot 1 mg* kann Synacthen Injektionslösung *i.m.* und *i.v.* appliziert werden.

Therapeutisch beim West-Syndrom anstelle von *Synacthen Depot 1 mg*, wenn die *i.v.* Gabe einer *i.m.* Injektion vorzuziehen ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Diagnostisch: Bei Verdacht auf Unterfunktion der Nebennierenrinde.

Synacthen-Kurztest

Die Konzentration von Cortisol im Plasma wird unmittelbar vor und exakt 30 Minuten nach einer *i.m.* oder *i.v.* Injektion von 1 ml Synacthen Injektionslösung (entsprechend 250 Mikrogramm Tetracosactid) gemessen.

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 Nebennierenrinden-Funktion als normal angesehen werden. Sämtliche Plasmaproben müssen bis zur Bestimmung des Plasma-Cortisol-Spiegels im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Synacthen-Infusionstest

Bei unklarem Ergebnis des Kurztestes und zur Bestimmung der Reservekapazität der Nebennierenrinde ist der Infusionstest angezeigt. Über einen Zeitraum von 4 bis 8 Stunden wird insgesamt 1 ml Synacthen intravenös infundiert; dabei wird die Entwicklung der Hydroxykortikosteroide im Plasma gemessen.

Zudem werden möglicherweise die 17-Hydroxykortikosteroide und die 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin bestimmt.

Therapeutisch:

Synacthen Injektionslösung kann anstelle von Synacthen Depot 1 mg angewendet werden, wenn die intravenöse Gabe einer intramuskulären Injektion vorzuziehen ist.

Dabei soll stets die niedrigste wirksame Dosis von Synacthen angewendet werden. Eine Dosisreduktion muss langsam durchgeführt werden. Eine relative Insuffizienz der Hypophysen-Nebennierenrinden-Regulation ist nach einer Langzeitbehandlung mit Synacthen möglich und kann nach Therapieende noch 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 kann eine Erhöhung der Dosis oder eine Wiederaufnahme der Therapie mit Synacthen erforderlich werden.

Spezielle Patientengruppen

Geriatrische Patienten (ab 65 Jahre)

Es gibt keine Daten, die darauf hinweisen, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich wäre.

Wenn der 30-Minuten-Test (Kurztest) kein eindeutiges Ergebnis liefert, oder wenn das Ziel die Bestimmung der Reservekapazität der Nebennierenrinde ist, kann der 5-Stunden-Test mit Synacthen Depot durchgeführt werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Zur Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden keine Studien durchgeführt.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurden keine Studien durchgeführt.

Art der Anwendung

Synacthen Injektionslösung wird als *i.v.* Injektion oder als Infusion in Glukoselösung (5 % oder 12,5 %) oder physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %) angewendet.

Ringeracetat-Lösung, mannithaltige oder sorbithaltige Lösungen eignen sich nicht.

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

Der Inhalt der geöffneten Ampulle muss sofort verwendet werden.

Die Synacthen Injektionslösung eignet sich nicht als Zusatz zu Blut- und Plasma-Transfusionen, da bei längerem Kontakt die im Blut enthaltenen Fermente den Wirkstoff von Synacthen abbauen können.

Die Anwendungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild.

4.3 Gegenanzeigen

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

Wegen des erhöhten Risikos anaphylaktischer Reaktionen darf Synacthen nicht zur Behandlung von Asthma oder anderen allergischen Affektionen verwendet werden.

Synacthen darf nicht zur Behandlung einer primären Nebennierenrinden-Insuffizienz verwendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Synacthen darf nur unter medizinischer Überwachung angewendet werden.

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

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

Patienten, die neben der zu behandelnden Grundkrankheit zu Allergien (insbesondere Asthma) neigen oder an einer allergischen Krankheit leiden, dürfen nur dann mit Synacthen behandelt werden, wenn andere Maßnahmen nicht zur gewünschten Reaktion führen und der Schweregrad der Erkrankung es rechtfertigt.

Auch der Synacthen-Test darf bei diesen Allergikern nur dann durchgeführt werden, wenn vorher noch keine ACTH-Präparate verabreicht worden sind. Auf jeden Fall aber muss der Arzt darauf vorbereitet sein, eine etwaige anaphylaktische Reaktion nach der Injektion von Synacthen sofort zu behandeln.

Vor der diagnostischen oder therapeutischen Anwendung von Synacthen 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 Hautrötung und Schmerzen an der Injektionsstelle, Urtikaria, Juckreiz, Hitzewallung, ausgeprägtes Unwohlsein, Dyspnoe oder Atemnot, so muss Synacthen abgesetzt werden und ACTH-Präparate dürfen nicht mehr angewendet werden. Diese Reaktionen treten vornehmlich innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion auf. Der Patient muss deshalb während dieser Zeit überwacht werden.

Kommt es zu einer schweren anaphylaktischen Reaktion, werden die folgenden Notfallmaßnahmen empfohlen: Adrenalin (0,4 - 1 ml einer Lösung von 1% *i.m.* oder 0,1 - 0,2 ml einer Lösung von 1% in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung **langsam i.v.**) sowie Corticosteroide *i.v.* in hohen Dosen (z. B. Prednisolon 1 - 2 g, evtl. wiederholt. Siehe Abschnitt 4.9).

Bei einer Langzeitbehandlung mit Synacthen können sich ein Glaukom und ein Katarakt entwickeln.

Unter der Behandlung mit Tetracosactid kann es zu psychischen Veränderungen kommen (z. B. Euphorie, Insomnie, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, schwere Depression und sogar eindeutig psychotische Symptome). Bestehende emotionelle Instabilität oder psychotische Tendenzen können verstärkt werden.

Wegen des Risikos einer Hornhautperforation sollte Synacthen bei Patienten mit Herpes corneae nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Synacthen kann eine latente Amöbiasis aktivieren. Vor der Anwendung von Synacthen muss daher eine latente oder aktive Amöbiasis ausgeschlossen werden.

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

Wegen der reduzierten Antikörper-Antwort dürfen während der Behandlung mit Synacthen keine Lebendvirusimpfstoffe wie z. B. die Pockenschutzimpfung verabreicht werden.

Alle anderen Immunisierungen dürfen wegen einer reduzierten Antikörper-Antwort nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden. Durch die Verabreichung von Synacthen 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 Abschnitt 4.8).

Wenn die Patienten sorgfältig auf eine individuelle Dosis eingestellt sind, ist es unwahrscheinlich, dass das Wachstum von Kindern gehemmt wird. Dennoch muss das Wachstum von Kindern während einer Langzeitbehandlung überwacht werden.

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

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

Bei Patienten, die während oder innerhalb eines Jahres nach der Behandlung eine Verletzung erleiden oder sich einer Operation unterziehen, sollte dem damit verbundenen Stress durch eine Erhöhung der Dosis oder eine Wiederaufnahme der Therapie mit Synacthen begegnet werden. Möglicherweise müssen zusätzlich schnell wirkende Corticosteroide verabreicht werden. Zur Kontrolle der jeweiligen Erkrankung soll stets die geringste wirksame Dosis angewendet werden. Falls die Dosis verringert werden muss, soll dies schrittweise geschehen. Eine Langzeitbehandlung führt zu einer relativen Insuffizienz der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse; diese kann nach Absetzen der Therapie noch einige Monate lang anhalten. Daher sollte eine angemessene Behandlung der Nebennierenrinde in Betracht gezogen werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Mangelnde diagnostische Genauigkeit

Beim Synacthen-Test kann der Gesamt-Plasmaspiegel von Cortisol nach der Anwendung in bestimmten klinischen Situationen wegen eines veränderten Transcortin-Spiegels irreführend sein. Solche Situationen sind zum Beispiel Patienten, die orale Verhütungsmittel nehmen, postoperative Patienten oder das Vorliegen einer kritischen Erkrankung, einer schweren Lebererkrankung oder eines nephrotischen Syndroms. Unter diesen Umständen können daher alternative Parameter verwendet werden, um die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) zu beurteilen (z. B. Speichel-Cortisol, Transcortin/Cortisol-Verhältnis (FCI), plasmafrees Cortisol).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen können aufgrund der erhöhten Sekretion von Gluco- und Mineralocorticoiden in der Nebennierenrinde auftreten:

Da Synacthen die Produktion von Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden in der Nebennierenrinde erhöht, können Wechselwirkungen auftreten, wie sie auch bei diesen Corticosteroiden bekannt sind.

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 das Risiko gastrointestinaler Blutungen erhöhen.

Eine Verstärkung des steroidalen Effekts von ACTH wurde nach der gleichzeitigen Gabe von Theophyllin oder Propranolol beschrieben.

Eine Abschwächung der Cortisolausschüttung wurde für Omeprazol und Dexamethason beschrieben.

Leberschädigungen wurden bei einer begleitenden Behandlung mit Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Clonazepam, Nitrazepam, Phenobarbital, Primidon) beschrieben. Daher muss Synacthen bei gleichzeitiger Anwendung mit Vorsicht in möglichst geringen Dosen und über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden.

Endogene und synthetische Östrogene können zu einem Anstieg des Gesamt-Cortisol-Spiegels führen; daher wird es als sinnvoll erachtet, für die Interpretation der Ergebnisse der Untersuchung der HPA-Achsen-Aktivität alternative Methoden anzuwenden (z. B. Speichel-Cortisol, Transcortin/Cortisol-Verhältnis (FCI), plasmafreies Cortisol).

Ein schwerer Ikterus wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Synacthen und Valproat bei Kindern beobachtet. Diese beiden Mittel dürfen nicht zusammen angewendet werden.

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 begonnen wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Tetracosactidhexaacetat und seinen Metaboliten auf die Fertilität vor.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Tetracosactidhexaacetat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher ist Synacthen in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tetracosactid mit der Muttermilch ausgeschieden wird und beim Säugling zu unerwünschten Wirkungen führen kann, doch ist das bei den durch diesen Wirkstoff vermehrt freigesetzten Glukokortikoiden der Fall. Wegen des ungeklärten Risikos für den Säugling ist Synacthen auch in der Stillzeit kontraindiziert.

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

Synacthen 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

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) können auf Tetracosactid oder auf die Stimulation der Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Sekretion während der Anwendung von Synacthen zurückzuführen sein.

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)

Durch die Stimulation der Gluko- und Mineralokortikoidsekretion kann es zu Nebenwirkungen kommen, die qualitativ den Nebenwirkungen einer Kortikoidtherapie entsprechen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach dem Inverkehrbringen im Rahmen von Spontanmeldungen und aus Fällen aus der Literatur erhoben.

Da diese Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis von einer Population unbestimmter Größe gemeldet werden, ist eine zuverlässige Einschätzung der Häufigkeit ihres Auftretens nicht möglich. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention geordnet.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen

Synacthen 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, Urtikaria, Pruritus, Flush-Syndrom, Unwohlsein, Dyspnoe sowie angioneurotische Ödeme oder Quincke-Ödeme umfassen.

Nebenwirkungen als Folge der erhöhten Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Erhöhte Infektanfälligkeit, Abszess.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukozytose.

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, verringerte Kohlenhydrat-Toleranz.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Kataraktentwicklung, erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, Exophthalmus, Makuladegeneration.

Herzkrankungen

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

Gefäßkrankungen

Thromboembolien, nekrotisierende Vaskulitis, Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Wachstumsverzögerung, Gewichtszunahme, Wundheilungsstörungen.

Untersuchungen

Die Ergebnisse von Hauttests können verfälscht sein. Vereinzelt wurde eine negative Stickstoffbilanz durch Proteinkatabolisierung beschrieben.

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.

Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung können vorübergehend Wasserretention (Gewichtszunahme) oder Zeichen einer gesteigerten Nebennierenrindentätigkeit (Cushing-Syndrom) auftreten. Synacthen 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.

Management

Ein spezifisches Antidot gibt es nicht. Eine symptomatische Behandlung ist angezeigt. Gabe von kaliumretinierenden Diuretika und evtl. Kalium.

Überwachung von Blutdruck, Wasser- und Elektrolythaushalt.

Kommt es zu einer schweren anaphylaktischen Reaktion, werden die folgenden Notfallmaßnahmen empfohlen: Adrenalin (0,4 - 1 ml einer Lösung von 1% *i.m.* oder 0,1 - 0,2 ml einer Lösung von 1% 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

Wirkmechanismus/Pharmakodynamik (PD)

Synacthen ist das erste synthetisch hergestellte Präparat mit ACTH-Wirkung. Tetracosactid, der Wirkstoff von Synacthen, 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.

Der Wirkungsort von ACTH ist die Plasmamembran der adrenokortikalen Zellen, wo es an einen spezifischen Rezeptor bindet. Der Hormon-Rezeptor-Komplex aktiviert die Adenylylcyclase, wodurch die Produktion von zyklischem AMP (Adenosinmonophosphat) stimuliert und in der Folge die Synthese von Pregnenolon aus Cholesterin gefördert wird. Aus Pregnenolon entstehen auf verschiedenen enzymatischen Wegen die diversen Corticosteroide.

Synacthen ist von konstanter Zusammensetzung. Es kann daher nach Gewicht dosiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tetracosactid wird an der *i.m.* Injektionsstelle rasch resorbiert.

Verteilung

Tetracosactid verteilt sich rasch und konzentriert sich in den Nebennieren und Nieren, was zu einem schnellen Rückgang des Plasmaspiegels führt.

Es gibt keine Hinweise, dass ACTH an ein bestimmtes Plasmaprotein bindet.

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

Tetracosactid ist offenbar nicht placentagängig; ob Tetracosactid in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt.

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

Die Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma beträgt in einer ersten, ca. 1 Stunde dauernden Phase nach *i.v.* Injektion rund 7 Minuten; in der anschließenden, ebenfalls rund 1 Stunde dauernden Phase etwa 37 Minuten und danach ungefähr 3 Stunden (terminale Phase). 95 - 100 % der *i.v.* mit β^{1-24} -Corticotropin- ^{131}I verabreichten Radioaktivität werden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. 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.

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 KG/d 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 wurden eine verzögerte somatische und neuromuskuläre Entwicklung sowie eine verzögerte sexuelle Reifung der Nachkommenschaft beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Folgenden Infusionslösungen sollte Synacthen nicht zugesetzt werden: Ringer-Lösung, mannithaltige und sorbithaltige Lösungen. Es dürfen nur frisch zubereitete Lösungen verwendet werden, und aus Stabilitätsgründen darf die Infusionsdauer 4 Stunden nicht überschreiten.

Es wird davon abgeraten, Synacthen als Zusatz zu Blut- und Plasma-Transfusionen zu verwenden, da es durch die Enzyme im Blut abgebaut werden könnte.

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 klaren farblosen Lösung.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99 n. 5

40133 Bologna, Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

6094745.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.05.1965

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

02.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig