

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Synacthen 0,25 mg/ml injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull om 1 ml innehåller tetrakosaktidacetat motsvarande 0,25 mg tetrakosaktid.

Beträffande hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diagnostiskt: Som test på binjurebarkfunktionen "Synacthen 30-minuters test".

Terapeutiskt: Till patienter, vars binjurebark inte svarat adekvat på ACTH administrerat intramuskulärt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Diagnostiskt:

Test på binjurebarkfunktionen vid misstanke om adrenokortikal hypofunktion. "Synacthen 30-minuterstest" baseras på bestämning av den ökning i plasmanivån för hydroxikortikoider, som ses efter en intramuskulär eller intravenös injektion av 0,25 mg (1 ml) Synacthen. Testet kräver 2 blodprov, det första taget omedelbart innan och det andra exakt 30 minuter efter intramuskulär eller intravenös injektion av 0,25 mg (1 ml) Synacthen. Om värdet för plasmakortisol 30 minuter efter injektion av Synacthen överstiger 500 nmol/l och ökningen varit minst 200 nmol/l tyder detta på att binjurebarkfunktionen är normal.

Om Synacthen 30-minuterstest givit tveksamt resultat, är Synacthen Depot 5-timmars test och Synacthen Depot 3-dagarstest indicerat.

Terapeutiskt:

Vuxna och ungdomar (10-17 år): 0,25 mg (1 ml) dagligen som intravenös injektion eller intravenös infusion.

Barn (upp till 10 år): Till barn upp till 10 års ålder är i regel 0,125 mg (0,5 ml) tillräckligt.

Om Synacthen administreras till barn för terapeutiskt syfte ska den minsta effektiva dosen ges för att minska problem med tillväxthämning och symtom på Cushings syndrom. Hos små barn som behandlas med Synacthen ska ekokardiografi tas regelbundet (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har genomförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har genomförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre (äldre än 65 års ålder)

Det finns ingen information som tyder på att dosering bör vara annorlunda hos äldre.

Admininstreringsätt

Infusionsvätska: Infusionen ska påbörjas omedelbart efter det att lösningen färdigställts och på grund av stabilitetsskäl ska infusionen av varje lösning ej pågå i mer än 4 timmar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot tetrakosaktid eller ACTH eller mot något hjälpämne listade i avsnitt 6.1.

Terapeutisk användning är kontraindicerad vid följande tillstånd:

- Akuta psykoser
- Infektionssjukdomar som inte samtidigt behandlas med antibiotika
- Ulcus pepticum
- Cushings syndrom
- Primär binjurebarkinsufficiens
- Adrenogenitalt syndrom
- Hjärtinsufficiens.

På grund av den ökade risken för anafylaktiska reaktioner ska Synacthen aldrig användas för behandling av astma eller andra allergiska sjukdomar (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hos patienter med allergiska sjukdomar, framför allt hos astmatiker, ska behandling med tetrakosaktid påbörjas endast om andra terapiåtgärder ej gett önskat resultat och patientens tillstånd är tillräckligt allvarligt för att motivera ytterligare åtgärd. Synacthen-testen ska på dessa patienter endast göras om de tidigare aldrig utsatts för ACTH.

Injektioner av Synacthen ska alltid ges under medicinskt överinseende och efter det att patienten rutinmässigt tillfrågats om anamnes på allergiska sjukdomar, speciellt astma, och eventuella tidigare reaktioner på tetrakosaktid eller annat läkemedel.

När överkänslighetsreaktioner uppstår, uppkommer de oftast inom 60 minuter efter injektionen. Patienter ska därför hållas under observation under denna tid.

Om lokala eller systemiska överkänslighetsreaktioner uppstår under eller efter en injektion ska administreringen av tetrakosaktid avbrytas och ACTH-beredningar ska undvikas i framtiden.

Adrenalin och kortikosteroider ska ges omedelbart intravenöst i stora doser, upprepad dos om nödvändigt, i händelse av allvarlig anafylaktisk reaktion.

Faktorer som kan påverka utfallet av Synacthen-testet

Plasmakortisolnivån efter administrering av Synacthen kan påverkas i vissa kliniska situationer på grund av förändrade nivåer av kortisolbindande globulin. Detta kan inkludera behandling med orala preventivmedel (östrogener), allvarlig sjukdom, svår leversjukdom eller nefrotiskt syndrom. I dessa situationer, kan alternativa parametrar (t.ex. salivkortisol, fritt kortisol-index, plasmafritt kortisol) användas för att utvärdera funktionen av HPA-axeln (Hypotalamus-hypofys-binjure-axeln).

Terapeutisk användning av Synacthen

Vid terapeutisk användning av Synacthen måste hänsyn tas till glukokortikoid- och mineralkortikoideffekter som uppstår som en följd av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Patienter under behandling för diabetes eller hypertoni kan behöva justera denna medicineringsom behandling med Synacthen påbörjas (se avsnitt 4.5).

Salt- och vattenretention kan ofta undvikas eller motverkas med föreskrifter om saltfattig kost. Under långtidsbehandling kan någon gång kaliumsubstitution erfordras.

Effekten av tetrakosaktid-behandling kan vara ökad hos patienter med hypotyroidism eller levercirrhos.

Synacthen bör användas med försiktighet hos patienter med ockulär herpes simplex på grund av möjlig hornhinneperforation.

Synacthen kan aktivera latent amöbiasis. Det rekommenderas därför att latent eller aktiv amöbiasis ska uteslutas innan behandling påbörjas.

Om Synacthen är indicerat hos patienter med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet är noggrann observation nödvändig då sjukdomen kan återaktiveras. Under förlängd behandling bör sådana patienter få kemopfylax.

Vaccination med levande vacciner ska inte ske under behandling med Synacthen på grund av nedsatt antikroppssvar.

Om Synacthen används vid något av följande tillstånd ska risken med behandlingen vägas mot möjlig nytta: ulcerös kolit, divertikulit, nylig intestinal anastomos, renal insufficiens, hypertension, predisposition för tromboembolism, osteoporos, myastenia gravis.

Pediatrik population - Behandlingskontroll

Hos små barn som behandlas med Synacthen ska ekokardiografi utföras regelbundet på grund av risken för reversibel hjärtmuskelförstoring vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8).

Med individuell dosjustering är det osannolikt men ej uteslutet att Synacthen hämmar kroppstillväxten hos barn. Vid långtidsbehandling av barn ska därför tillväxten kontrolleras.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, och är därför i princip natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observerade interaktioner som visar att samtidig användning inte rekommenderas

Svår gulsot har setts vid samtidig behandling med Synacthen och valproat i pediatrik population. Samtidig användning av dessa bör undvikas.

Observerade interaktioner att ta hänsyn till

Samtidig behandling med Synacthen och andra antikonvulsiva medel (t.ex. fenytoin, klonazepam, nitrazepam, fenobarbital, primidon) kan öka risken för leverskador. Därför ska Synacthen användas med försiktighet i lägsta möjliga doser och under kortast möjliga tid vid samtidig behandling.

Förväntade interaktioner att ta hänsyn till

Eftersom Synacthen ökar den adrenokortikala produktionen av glukokortikoider och mineralkortikoider kan läkemedelsinteraktioner som setts med dessa kortikosteroider förekomma.

Patienter som behandlas för diabetes mellitus eller måttlig till svår hypertension kan behöva justera denna medicinering om behandling med Synacthen påbörjas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Det finns inga särskilda rekommendationer.

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av Synacthen hos gravida patienter. Djurstudier är otillräckliga avseende reproduktiv toxicitet/teratogenicitet av tetrakosaktid (se avsnitt 5.3).

I djurförsök har kortikosteroider, vars produktion stimuleras av tetrakosaktid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar) men resultat från dessa studier förefaller inte ha någon relevans för människa.

Efter långtidsanvändning av kortikosteroider har hos människa och djur konstaterats reducerad placenta- och födelsevikt. Dessutom föreligger vid långtidsanvändning av kortikosteroider risk för binjurebarksuppression hos det nyfödda barnet.

Synacthen rekommenderas därför inte under graviditet och bör endast användas om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för fostret

Amning

Det är okänt om tetrakosaktid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tetrakosaktid ökar plasmanivåerna av kortikosteroider och det är känt att kortikosteroider kan passera över i modersmjolk. Ett beslut måste tas om man bör undvika amning under Synacthen-behandling utifrån en avvägning mellan nyttan av amning för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom Synacthen kan ha effekt på det centrala nervsystemet bör särskild försiktighet iakttas under bilkörning eller vid arbete med maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar kan vara antingen vara direkt relaterade till tetrakosaktid (se Tabell 1) eller till stimuleringen av glukokortikoid- och mineralkortikoidutsöndringen som följer av användning av Synacthen (se Tabell 2).

Biverkningar relaterade till glukokortikoid- och mineralkortikoideffekter uppkommer sannolikt inte när Synacthen används som ett diagnostiskt verktyg, men kan förekomma när Synacthen används vid terapeutiska indikationer.

Följande biverkningar baseras på spontana fallrapporter och fall beskrivna i litteraturen efter marknadsföring av Synacthen. Biverkningarna är listade enligt organsystemklasser i MedDRA. Inom varje organsystemklass är biverkningarna presenterade enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar från spontanrapporter och litteratur (ingen känd frekvens) relaterade till tetrakosaktid

Immunsystemet	Överkänslighet ^(*) ,
Endokrina systemet	Adrenala blödningar
Hjärtat	Reversibel hjärtmuskelförstoring kan förekomma i enstaka fall hos spädbarn och små barn som behandlats över en längre tid med höga doser.
Undersökningar	Läkemedelsspecifika antikroppar (kan medföra minskad effekt)

Sekundär binjurebarksinsufficiens

Efter utsättande av Synacthen kan symptom på binjurebarksinsufficiens uppträda.

Tabell 2. Biverkningar från spontanrapporter och litteratur (ingen känd frekvens) relaterade till glukokortikoid- och mineralkortikoideffekter

Organklass och frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökad infektionskänslighet
Bloder och lymfsystemet	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Leukocytos
Endokrina systemet	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Cushings syndrom, sekundär binjurebarks- och hypofysinsufficiens särskilt vid stress t.ex. efter trauma, kirurgi eller sjukdom, oregelbunden menstruation, minskad kolhydratstolerans,

	hyperglykemi, manifestation av latent diabetes mellitus
Metabolism och nutrition	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypokalemi, kalciumbrist, natriumretention, vätskeretention, ökad aptit
Psykiska störningar	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Psykisk sjukdom ^(*)
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Kramper, benign intrakraniell hypertension med papillödem, yrsel, huvudvärk
Ögon	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökat intraokulärt tryck, glaukom, bakre subkapsulär katarakt, exoftalmus
Hjärtat	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hjärtsvikt Reversibel hjärtmuskelförstoring kan förekomma i enstaka fall hos spädbarn och små barn som behandlats över en längre tid med höga doser
Blodkärl	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Nekrotiserande vaskulit, embolism, hypertension
Magtarmkanalen	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Pankreatit, magsårsblödningar, magsårsperforation, ulcerativ esofagit, utspänd buk
Hud och subkutan vävnad	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hudatrofi, petekier, eckymos, erytem, hyperhidros, akne, hyperpigmentering, hirsutism,
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Osteonekros, muskelatrofi, myopati, osteoporos, muskelsvaghet, patologiska frakturer, kotfraktur, senruptur
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Överkänslighet, tillväxthämning, viktuppgång nedsatt läkningsförmåga
Undersökningar	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Negativ kvävebalans, nedsatt reaktion vid hudtest ^(*)

Beskrivning av utvalda biverkningar*

Överkänslighet

Tetrakosaktid kan provocera fram överkänslighetsreaktioner, vilka ofta blir mer allvarliga (anafylaktisk chock) hos patienter känsliga för allergier (särskilt astma).

Överkänslighetsreaktioner kan omfatta hudreaktioner på injektionsstället, yrsel, illamående, kräkningar, urtikaria, pruritus, rodnad, sjukdomskänsla, dyspné och angioödem eller Quinckes ödem (se avsnitt 4.4).

Psykisk sjukdom

Psykologiska störningar kan förekomma vid behandling med tetrakosaktid (t.ex. eufori, insomnia, humörsvängningar, personlighetsförändringar och svår depression, eller till och med psykotiska manifestationer. Existerande emotionell instabilitet eller psykotiska tendenser kan bli förvärrade.

Nedsatt reaktion vid hudtest

Då minskat antikroppssvar förekommer vid behandling med Synachten kan en nedsatt eller negativ reaktion vid hudtester förekomma.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom: Överdoser av Synachten kan temporärt leda till tecken på vattenretention (ökad kroppsvikt) eller på ökad binjurebarksaktivitet (Cushings syndrom). I sådana fall ska Synachten sättas ut för någon tid alternativt ges i reducerad dos. Hos små barn som behandlas med höga doser i längre perioder kan i enstaka fall reversibel hjärtmuskelförstoring uppträda.

Behandling: Det finns ingen känd antidot. Behandlingen är symtomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofysframlobens hormoner och analoger, ACTH
ATC-kod: H01AA02

Tetrakosaktid är en helt syntetiskt framställd polypeptid, som innehåller de första 24 av de 39 aminosyrorna i molekylen för naturligt förekommande kortikotropin (ACTH). Tetrakosaktid besitter alla de endogena hormonets farmakologiska egenskaper, d. v. s. i den normalt fungerande binjurebarken stimulerar den syntesen av glukokortikoider, mineralkortikoider och i mindre omfattning också androgener.

Tetrakosaktid verkar huvudsakligen genom att stimulera binjurebarkfunktionen. Under behandling med tetrakosaktid fortsätter binjurebarken att fungera på ett effektivt sätt och insöndring sker av nödvändiga steroider inkluderande i synnerhet kortisol.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Distribution

Tetrakosaktid har en distributionsvolym i kroppen på 0,4 l/kg.

Metabolism

I serum bryts tetrakosaktid ner av serum-endorpeptidas till inaktiva oligopeptider och sedan av aminopeptidas till fria aminosyror. Huvudsakligen renal clearance.

Eliminering

Halveringstiden för tetrakosaktid efter intravenös injektion är 7 minuter. Efter en intravenös dos av radiojod märkt beta¹⁻²⁴-kortikotropin återfinns 95-100% av radioaktiviteten i urinen inom 24 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga konventionella studier avseende genotoxicitet, carcinogen potential, reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet av tetrakosaktid har genomförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrerad ättikssyra, vattenfri natriumacetat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Får ej blandas med Ringeracetat lösning.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C -8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av glas 10×1 ml.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Vid intravenös infusion blandas Synacthen i 500 ml natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml eller glukos infusionsvätska 50 mg/ml eller 100 mg/ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO), Italien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8942

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännade: 1974-06-14

Förnyat godkännade: 2010-10-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-03-16