

1 Denominazione del medicinale

SYNACTHEN 0,25 mg/1 ml soluzione iniettabile.

2 Composizione qualitativa e quantitativa

Una fiala contiene:

principio attivo:

tetracosactide esacetato 0,27 mg (pari a 0,25 mg di tetracosactide).

Eccipienti con effetti noti:

sodio 3, 4 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3 Forma farmaceutica

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa incolore per iniezione intramuscolare, iniezione o infusione endovenosa.

4 Informazioni cliniche

5 Indicazioni terapeutiche

Uso diagnostico: Synacthen 0,25 mg/ 1 ml (a breve durata d'azione) è usato principalmente come mezzo diagnostico, per valutare la funzionalità del corticosurrene quando si sospetti una ipofunzionalità della corteccia surrenale.

Uso terapeutico:

- Encefalopatia mioclonica infantile con ipsaritmia (sindrome di West)

Nota: Synacthen soluzione iniettabile ha una breve durata d'azione e, in caso di uso diagnostico, può essere somministrato sia per via intramuscolare, sia per via endovenosa.

Al contrario, quando usato come agente terapeutico, Synacthen 0,25 mg/ 1 ml soluzione iniettabile è efficace solo con un'infusione endovenosa che dura varie ore e non con una dose singola con effetto a breve termine.

6 Posologia e modo di somministrazione

Uso diagnostico

Test rapido al Synacthen (30 minuti)

Si dosa il cortisolo plasmatico immediatamente prima e 30 minuti esatti dopo un'iniezione i.m. o e.v. di 0,25 mg di Synacthen soluzione iniettabile.

Si considera normale la funzionalità del corticosurrene se il tasso plasmatico del cortisolo aumenta di almeno 200 nmol/l (70 µg/l), cioè se i valori registrati a 30 minuti dall'iniezione di Synacthen soluzione iniettabile superano le 500 nmol/l (180 µg/l). Tutti i campioni di plasma devono essere conservati in un congelatore fino alla stima del livello di cortisolo.

Uso terapeutico

Per l'uso terapeutico, Synacthen soluzione iniettabile può essere somministrato come infusione in soluzione glucosata (5% o 12,5%) o fisiologica (NaCl 0,9%) (v. 6.2 "Incompatibilità").

Il trattamento viene iniziato con una somministrazione giornaliera e dopo circa 3 giorni viene iniziata una terapia intermittente. L'infusione dura al massimo 4 ore.

Se, per esempio, 0,5 mg o 1 mg di tetracosactide (=2 o 4 fiale di Synacthen) viene diluita in 250 ml di fluido per infusione, l'infusione potrebbe essere completata in circa 4 ore ad una velocità di 20 gocce (1 ml) al minuto.

Adulti e adolescenti con età superiore ai 12 anni

La dose iniziale è 1 mg/die.

Il trattamento di condizioni acute può essere iniziato con 1 mg ogni 12 ore. Se i sintomi acuti sono controllati, viene solitamente somministrato 1 mg ogni 2-3 giorni. In pazienti che rispondono bene, la dose può essere ridotta a 0,5 mg ogni 2-3 giorni o 1 mg una volta alla settimana.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Lattanti (28 giorni-23 mesi): la dose iniziale è di 0,25 mg/die; la dose di mantenimento è 0,25 mg ogni 2-8 giorni.

Bambini (dai 2 ai 5 anni): la dose iniziale è 0,25 mg-0,5 mg/die; la dose di mantenimento è 0,25 mg-0,5 mg ogni 2-8 giorni.

Bambini (dai 6 ai 12 anni): la dose iniziale è 0,25 mg-1 mg/die; la

dose di mantenimento è 0,25 mg-1 mg ogni 2-8 giorni.

Anziani

Non sono disponibili dati.

Insufficienza renale

Non sono stati effettuati studi clinici.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi clinici.

7 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, altri ACTH (ormoni adreno-corticotropi) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

- psicosi acute;
- malattie infettive;
- ulcera peptica;
- insufficienza cardiaca resistente alle terapie;
- sindrome di Cushing;
- insufficienza corticosurrenale primaria;
- sindrome adrenogenitale;
- ipertensione di grado severo;
- forme gravi di osteoporosi
- trattamento di patologie allergiche e asma (vedere paragrafo 4.4).

8 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Synacthen deve essere somministrato solo sotto sorveglianza medica.

Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso relative a tetracosactide

Reazioni da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3)

Pazienti con predisposizione alle allergie (specialmente asma) non dovrebbero essere trattati con Synacthen a meno che altre misure terapeutiche non abbiano causato la risposta desiderata e la situazione sia talmente grave da giustificare il trattamento.

Il test con Synacthen dovrebbe essere eseguito solo in pazienti mai

trattati precedentemente con farmaci a base di ACTH. Il medico deve essere pronto ad attuare immediate misure terapeutiche in caso di un'eventuale reazione anafilattica conseguente ad un'iniezione di Synacthen.

Prima di utilizzare Synacthen il medico deve accertare se il paziente abbia una predisposizione alle allergie (specialmente asma). E' anche importante stabilire se siano state utilizzate in passato preparazioni a base di ACTH ed in questa eventualità assicurarsi che il trattamento non abbia scatenato reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Se si verificano reazioni di ipersensibilità locali o sistemiche durante o dopo un'iniezione (p.es. grave eritema e dolore nel sito di iniezione, orticaria, prurito, rossore, grave malessere o dispnea), il trattamento con tetracosactide deve essere sospeso e deve essere evitato per il futuro l'uso di qualsiasi preparazione a base di ACTH.

Nel caso si verificano reazioni di ipersensibilità, esse insorgono generalmente entro 30 minuti dall'iniezione, per cui il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per questo periodo.

Nel caso si verifichi una grave reazione anafilattica, somministrare immediatamente adrenalina (0,4-1 ml di una soluzione 1 mg/1 ml per via i.m. o 0,1-0,2 ml di una soluzione 1mg/ml diluita in 10 ml di soluzione fisiologica salina, **lentamente** per via e.v.) e alte dosi di corticosteroidi per via e.v., ripetendo la somministrazione se necessario.

Mancanza di accuratezza diagnostica

Durante il test al Synacthen i livelli post-somministrazione di cortisolo nel sangue possono essere fuorvianti a causa di un alterato legame del cortisolo alle globuline in alcune particolari situazioni cliniche. Queste situazioni includono pazienti che stanno assumendo contraccettivi orali, pazienti reduci da un intervento chirurgico, pazienti in condizioni critiche, gravi epatopatie o da sindrome nefrotica. In questi casi, per stimare l'integrità del funzionamento dell'asse ipotalamo-pituitario-surrenale (HPA), può essere usato un parametro alternativo (es. cortisolo salivare, indice di cortisolo libero, cortisolo libero plasmatico).

Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso relative agli

effetti glucocorticoidi e mineralcorticoidi

La ritenzione idrica e salina conseguenti all'uso di Synacthen possono essere spesso evitate o eliminate prescrivendo una dieta iposodica. In corso di trattamenti prolungati può essere occasionalmente necessaria un'integrazione di potassio.

L'effetto della terapia con tetracosactide può essere aumentato in pazienti con ipotiroidismo o cirrosi epatica.

Un trattamento prolungato con tetracosactide può essere associato con lo sviluppo di cataratta subcapsulare posteriore e glaucoma.

Durante la terapia con tetracosactide possono manifestarsi alterazioni psicologiche (p. es. euforia, insonnia, mutamenti dell'umore e della personalità, grave depressione o sintomi di vera e propria psicosi). Si possono inoltre aggravare una esistente instabilità emotiva o tendenze psicotiche.

Synacthen deve essere usato con cautela in soggetti affetti da herpes simplex oculare perché potrebbe causare perforazione corneale.

Synacthen può attivare un'amebiasi latente, per cui si raccomanda di escludere un'amebiasi latente o attiva prima di iniziare la terapia. Se Synacthen viene somministrato a pazienti con tubercolosi latente o con risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta sorveglianza, in quanto si può verificare una riattivazione della malattia. In corso di terapia prolungata tali pazienti devono ricevere una chemioprolifassi.

I pazienti in terapia con Synacthen non devono essere vaccinati contro il vaiolo o con altri vaccini che contengono virus vivi. Occorre intraprendere con cautela ogni altra tecnica di immunizzazione a causa della diminuita risposta anticorpale.

Occorre valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio quando Synacthen sia impiegato nelle seguenti condizioni: colite ulcerosa, diverticolite, anastomosi intestinali recenti, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, predisposizione al tromboembolismo, osteoporosi, miastenia grave.

Nei pazienti che subiscano una lesione o siano sottoposti ad intervento chirurgico durante o nell'anno successivo al trattamento, lo stress associato deve essere trattato con un aumento o con la ripresa della terapia con Synacthen. Può essere necessario l'uso addizionale di corticosteroidi ad azione rapida.

Utilizzare la dose minima efficace per controllare la patologia trattata. Nel caso sia necessario ridurre il dosaggio, la riduzione dovrebbe essere fatta gradualmente. L'uso prolungato di Synacthen induce una insufficienza relativa dell'asse ipofisi-surrene, che può persistere per parecchi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In tal caso si deve considerare l'opportunità di istituire un'adeguata terapia corticosurrenale.

Uso in età pediatrica

Quando il dosaggio viene attentamente individualizzato, è improbabile che Synacthen inibisca la crescita dei bambini. Tuttavia è bene che essa sia monitorata in caso di trattamenti prolungati.

In corso di trattamenti prolungati con alte dosi si può verificare ipertrofia miocardica reversibile, per cui si devono effettuare regolari ecocardiografie nei neonati e nei bambini (vedere paragrafo 4.8).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per fiala, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

9 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché Synacthen determina un aumento della produzione corticosurrenale di glicocorticoidi e mineralcorticoidi, possono verificarsi interazioni simili a quelle osservate con questi corticosteroidi. I pazienti già in trattamento con farmaci per il diabete mellito o per ipertensione arteriosa moderata o grave devono adattare i dosaggi di questi farmaci iniziando un trattamento con Synacthen.

La somministrazione contemporanea di acido valproico e Synacthen va evitata, essendosi verificata l'insorgenza di gravi forme di ittero in popolazione pediatrica.

A causa dell'aumentato rischio di danno epatico, il Synacthen va usato con cautela, alle minime dosi efficaci e per la durata minima di trattamento quando è somministrato in associazione ad altri antiepilettici (ad es. fenitoina, clonazepam, nitrazepam, fenobarbital, primidone)

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

10 Fertilità , gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati disponibili.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Synacthen in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a determinare una tossicità riproduttiva/teratogenicità. Synacthen dovrebbe essere usato in gravidanza solo se il beneficio atteso è superiore al rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se il tetracosactide sia escreto nel latte materno. Synacthen va usato con cautela in donne che allattano con latte materno.

11 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Poiché Synacthen può avere un effetto sul sistema nervoso centrale, i pazienti devono prestare particolare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari.

12 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati possono essere correlati alla tetracosactide o alla stimolazione della secrezione dei glucocorticoidi e mineralcorticoidi durante l'utilizzo di Synacthen.

Reazioni avverse da Reports spontanei e casi di letteratura (frequenza non nota) correlate alla tetracosactide

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing attraverso reports di casi spontanei e casi di letteratura. Dal momento che queste reazioni sono riportate volontariamente

da una popolazione di grandezza non definita, non è possibile stabilire in modo affidabile la loro frequenza che quindi è stata categorizzata come “non nota”. Le reazioni avverse sono elencate in accordo al sistema SOC (System Organ classes) in MedDRA. All’interno di ogni SOC, le ADRs sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Reazioni avverse da reports spontanei e letteratura (frequenza non nota) correlate alla tetracosactide

Disturbi del sistema immunitario
Ipersensibilità *
Patologie endocrine
Emorragia surrenalica

*Tetracosactide può provocare ipersensibilità che tende ad essere più grave (shock anafilattico) in pazienti predisposti alle allergie (specialmente asma) (vedere paragrafo 4.4). L’ipersensibilità può includere reazioni cutanee nel sito di iniezione, capogiri, nausea, vomito, orticaria, prurito, rossore, malessere, dispnea e edema angioneurotico o edema di Quincke.

Effetti indesiderati correlabili agli effetti glucocorticoidi e mineralcorticoidi

Gli effetti indesiderati, descritti nella tabella di seguito, sono difficilmente osservabili in caso di utilizzo a breve termine di Synacthen come diagnostico, ma possono essere osservati quando Synacthen è impiegato per uso terapeutico.

Reazioni avverse correlate agli effetti di mineralocorticoidi e glucocorticoidi da segnalazioni spontanee e da letteratura (frequenza non nota)

<u>Infezioni ed infestazioni</u>	Ascesso, aumentata predisposizione alle infezioni.
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Leucocitosi
<u>Patologie endocrine</u>	Sindrome di Cushing, mancanza di risposta secondaria

	corticosurrenale e ipofisaria, in particolare in periodi di stress, p. es. dopo un trauma, un intervento chirurgico o una malattia; irregolarità mestruali, diminuita tolleranza ai carboidrati, iperglicemia, manifestazioni di un diabete mellito latente, irsutismo.
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Ipokaliemia, deficit di calcio, ritenzione di sodio, ritenzione idrica, aumento dell'appetito.
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Disturbi mentali (vedere paragrafo 4.4)
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Convulsioni, pressione intracranica benigna con papilloedema, cefalea, vertigini.
<u>Patologie dell'occhio</u>	Aumento della pressione intraoculare, glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore, esoftalmo.
<u>Patologie cardiache</u>	Insufficienza cardiaca congestizia, aumento della pressione arteriosa. Ipertrofia miocardica reversibile in neonati e bimbi trattati per periodi prolungati con alti dosaggi.
<u>Patologie vascolari</u>	Vasculite necrotizzante, embolismo.
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Pancreatite, ulcera peptica con possibile perforazione ed emorragia, esofagite ulcerativa, distensione addominale.
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Atrofia cutanea, petecchie, ecchimosi, eritema, aumento della sudorazione, acne, iperpigmentazione cutanea.
<u>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</u>	Osteonecrosi (necrosi asettica delle teste femorali e omerali), fratture da compressione vertebrale, atrofia muscolare, miopatia, osteoporosi, debolezza

	muscolare, fratture patologiche delle ossa lunghe, rotture tendinee.
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) ritardo di crescita, aumento di peso, difficoltà di cicatrizzazione.
<u>Esami diagnostiche</u>	Bilancio negativo di azoto dovuto al catabolismo proteico, inibizione della reazione ai test cutanei.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

13 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Nel caso si verificano segni di ritenzione idrica (aumento di peso) o eccessiva attività corticosurrenale (sindrome di Cushing), si deve interrompere temporaneamente il trattamento con Synacthen o ridurre il dosaggio.

Trattamento

Non è noto un antidoto. Attuare un trattamento sintomatico.

14 Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni del lobo pituitario anteriore ed analoghi - ACTH.

Codice ATC: H01AA02.

Meccanismo d'azione

Il tetracosactide è formato dai primi 24 aminoacidi dell'ormone adreno-corticotropo naturale ACTH (1 mg di Synacthen corrisponde

per attività a ca 100 U.I. di ACTH). Come l'ACTH esso stimola la produzione corticosurrenale dei glicocorticoidi e dei mineralcorticoidi e, in misura minore, degli androgeni, il che spiega il suo effetto terapeutico in condizioni che rispondono al trattamento con glicocorticoidi. Comunque, la sua attività farmacologica non è confrontabile con quella dei corticosteroidi in quanto, in caso di trattamento con ACTH (in contrasto ad un trattamento con un singolo glicocorticoide) i tessuti sono esposti ad uno spettro fisiologico di corticosteroidi. Il sito d'azione dell'ACTH è la membrana plasmatica delle cellule corticosurrenali, dove esso si lega ad un recettore specifico. Il complesso ormone-recettore attiva l'adenilciclasi, stimolando la produzione di adenosina monofosfato ciclica e promuovendo così la sintesi di pregnenolone da colesterolo. Dal pregnenolone vengono prodotti i vari corticosteroidi attraverso differenti cicli enzimatici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tetracosactide è rapidamente assorbito dal sito di iniezione a seguito di somministrazione intramuscolare.

Distribuzione

La rapida diminuzione dei livelli plasmatici del tetracosactide è correlata alla sua rapida distribuzione e concentrazione nelle ghiandole surrenali e nei reni.

Il tetracosactide ha un volume di distribuzione apparente di circa 0,4 l/kg.

Non è noto se ACTH si leghi alle proteine plasmatiche.

Non è noto se tetracosactide passi la barriera placentare e se viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione/Metabolismo

Nel siero, il tetracosactide viene rapidamente degradato mediante idrolisi enzimatica, dapprima ad oligopeptidi inattivi, quindi ad aminoacidi liberi. La sua rapida eliminazione dal plasma è probabilmente dovuta non tanto a questo processo relativamente lento, quanto al fatto che la sostanza attiva viene rapidamente concentrata nelle surrenali e nei reni.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica, dopo una iniezione e.v., è circa 7 minuti nella prima ora (prima fase), circa 37 minuti nell'ora successiva (seconda fase) e quindi circa 3 ore (fase terminale).

Dopo somministrazione e.v. di β^{1-24} -corticotropina marcata con ^{131}I , il 95-100% della radioattività viene escreta nell'urina entro 24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta dopo somministrazione e.v. nel topo (DL50 = 190 + 29 mg/kg di peso corporeo) e nel cane (DL50 = 10 mg/kg e 30 mg/kg di peso corporeo) è trascurabile. Nel topo, 8 giorni di trattamento hanno evidenziato una DL50 di 255 e 8.7 mg/kg di peso corporeo. La tossicità cronica di 0,3 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,03 mg/kg di peso corporeo è stata studiata su 4 gruppi per un totale di 48 beagles verso un gruppo trattato con placebo per 6/13 settimane. Tutti gli schemi posologici sono risultati tollerati. Non si è verificato nessun caso letale. L'unica evidenza anatomico-patologica comprovante l'attività ACTH è stata un'aumento della dose-dipendente con ingrossamento della ghiandola surrenale.

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutagenico e cancerogeno del tetracosactide.

Non sono stati condotti studi di fertilità e tossicità riproduttiva con tetracosactide su specie animali.

15 Informazioni farmaceutiche

16 Elenco degli eccipienti

acido acetico, sodio acetato, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

17 Incompatibilità

La soluzione di Ringer acetato non è adatta per l'infusione.

Devono essere impiegate solo soluzioni appena preparate e, per ragioni di stabilità, la durata dell'infusione non può superare le 4 ore.

Non è consigliabile aggiungere Synacthen al sangue o al plasma per trasfusioni in quanto esso può essere degradato dagli enzimi presenti nel sangue.

- 18 Periodo di validità**
5 anni.
- 19 Precauzioni particolari per la conservazione.**
Conservare tra 2 e 8°C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- 20 Natura e contenuto del contenitore**
1 fiala di vetro incolore di Tipo I da 1 ml.
- 21 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**
Non pertinente.
- 7. Titolare all'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**
Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)
- 8. Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**
AIC n. 020780045
- 9. Data di prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione**
Prima autorizzazione: 06/05/2004
Rinnovo: Giugno 2010
- 10. Ultima revisione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco**