

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Antepan® 200
200 Mikrogramm/1 ml Injektionslösung
Wirkstoff: Protirelin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle Antepan 200 zu 1 ml Injektionslösung enthält 200 Mikrogramm Protirelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung in 1-ml-Klarglasampullen.

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:
Erwachsene erhalten 200–400 Mikrogramm Protirelin, entsprechend einer bis zwei Ampullen Antepan 200.

In der Regel ist bei Erwachsenen eine Dosierung von 200 Mikrogramm für diagnostische Zwecke ausreichend.

Dosierung bei Kindern:

Bei Kindern ab einem Alter von 2 Wochen beträgt die Dosierung 1 Mikrogramm Protirelin/kg Körpergewicht.

Nur sehr wenige Daten liegen bei Neugeborenen, die jünger als 2 Wochen sind, vor. Veröffentlicht wurden Daten zu Dosierungen von 7 bis 20 µg/kg KG.

Art der Anwendung

Nach Abnahme von ca. 5 ml Venenblut zur Bestimmung des Serum-Basalwertes von TSH wird Antepan 200 langsam (über mindestens 1 Minute) intravenös injiziert. Nach ca. 30 Minuten werden noch einmal 5 ml Blut für die zweite Bestimmung des Serum-TSH-Spiegels abgenommen. Bei Kindern mit Verdacht auf eine angeborene zentralbedingte Schilddrüsenunterfunktion ist eine zusätzliche Probe nach 180 Minuten notwendig.

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 oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- ernsthafte 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.

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 Schilddrüsenfunktion. 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 (TRIA), 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 Tests 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 200 treten Nebenwirkungen in Form von subjektiven Missempfindungen, die 1 bis 2 Minuten nach der intravenösen Injektion verschwinden, sehr häufig auf.

Sie bestehen zumeist in Hitzegefühl, Schwitzen, Nausea, Harndrang, milden Kopfschmerzen, Benommenheitsgefühl, Flush-Symptomen sowie Missempfindungen im Bereich der Abdominal- und Beckenorgane, seltener in Erbrechen, Engegefühl in der Brust und Geschmacksstörungen.

Gelegentlich kommt es zu Missempfindungen in der Brust oder an Armen und Beinen, Hungergefühl, Mundtrockenheit, Blutdruck- oder Pulsanstieg bzw. Blutdruckabfall mit Schwindel.

Sehr selten wurden beschrieben: Auslösung eines Krampfanfalls bei erhöhter Krampfbereitschaft sowie eines Asthmaanfalls bei Asthmatikern. Im Einzelfall wurde bei einem Jugendlichen ohne bekannte Vorerkrankung ein epilepsieartiger Anfall nach intravenöser Gabe von TRH berichtet.

Hinweis:

Wie bei jeder intravenösen Injektion von Peptiden ist bei Gabe von Antepan 200 eine anaphylaktische Reaktion nicht auszuschließen. Dabei können auftreten: stärkerer Blutdruckabfall, Bewusstlosigkeit, Schock.

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, Hirnnervenlähmungen, 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.

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

Die intravenöse Applikation von Antepan führt nach zwei Minuten zu einem Konzentrationsmaximum von Protirelin im Serum; die Halbwertszeit des injizierten Protirelin beträgt etwa 7 Minuten.

Das TSH-Maximum im Serum wird ca. 30 Minuten nach dem Protirelin-Gipfel beobachtet, d. h. bei Protirelin-Injektion nach ca. 35 Minuten.

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 tumorerezeugenden Potenzials untersucht. Ein bakterieller Test auf Genmutation verlief negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 36 % (zur pH-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasampullen.
Packungen zu 1, 5 und 50 Klarglasampullen zu je 1 ml Injektionslösung.

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

6579187.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt