

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synacthen Depot 1 mg/ml suspensão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro de suspensão injetável contém 1 mg de tetracosactido (β 1-24-corticotrofina) adsorvido em fosfato de zinco (na forma de hexa-acetato).

Contém os excipientes:

Álcool benzílico: 10 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Uso terapêutico:

Doenças neurológicas:

Exacerbações agudas em doentes com esclerose múltipla.

Encefalopatia mioclónica infantil com hipsarritmia.

Doenças reumáticas:

Terapêutica a curto prazo nas patologias para as quais os glucocorticoides estão geralmente indicados; nos doentes com reduzida tolerância gástrica aos glucocorticoides orais; nos casos em que os glucocorticoides, administrados em doses normais, não permitem obter uma resposta adequada.

Doenças cutâneas:

Tratamento prolongado de perturbações cutâneas que apresentam resposta aos glucocorticoides: por exemplo, pênfigo, eczema crónico grave, formas eritrodermia e pustular de psoríase.

Doenças do tracto gastrointestinal:

colite ulcerosa; enterite regional.

Oncologia:

como terapêutica adjuvante para melhoria da tolerabilidade à quimioterapia.

Usado como meio de diagnóstico para investigação de insuficiência adrenocortical:
Pode realizar-se um teste de 5 horas com Synacthen Depot, quando o teste de 30 minutos com Synacthen 0,25 mg/ml solução injetável i.m./i.v dá resultados inconclusivos, ou se o objetivo é determinar a reserva funcional do córtex adrenal (ver Synacthen i.m.).

4.2 Posologia e modo de administração

Uso terapêutico:

O tratamento deve ser iniciado com doses diárias de Synacthen Depot e continuado, após cerca de 3 dias, com doses intermitentes.

Adultos:

A dose inicial é 1 mg administrada por via intramuscular por dia; nos casos agudos e nas indicações oncológicas, o tratamento pode ser iniciado com 1 mg de 12 em 12 horas.

Logo que as manifestações agudas tenham desaparecido, a dose normal passa a 1 mg cada 2 - 3 dias; nos doentes que apresentam uma resposta favorável, a dose pode ser reduzida até 0,5 mg cada 2 - 3 dias ou 1 mg por semana.

Crianças:

Devido à presença de álcool benzílico, Synacthen Depot está contraindicado nos bebés prematuros, recém-nascidos e não está recomendado em crianças com idade inferior a 3 anos (ver secção 4.3 “Contraindicações” e 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Crianças:

Inicialmente administra-se 0,25 mg por via intramuscular por dia; a dose de manutenção é de 0,25 mg cada 2 - 8 dias.

Crianças na primeira infância:

Inicialmente administra-se 0,25 - 0,5 mg por via intramuscular por dia; a dose de manutenção é de 0,25 - 0,5 mg cada 2 - 8 dias.

Crianças em idade escolar:

Inicialmente administra-se 0,25 - 1 mg por via intramuscular por dia; a dose de manutenção é de 0,25 - 1 mg a cada 2 - 8 dias.

Uso como meio de diagnóstico para investigação de insuficiência adrenocortical:

Teste de 5 horas com Synacthen Depot:

O cortisol plasmático é determinado, imediatamente, antes e 0,5; 1; 2; 3; 4 e 5 horas após injeção intramuscular de 1 mg de Synacthen Depot.

Se a função adrenocortical é normal, o valor base de cortisol no plasma (normalmente > 200 nmol/l) duplica na primeira hora e depois continua a aumentar, lentamente, como se segue:

Tempo	nmol/l
1 hora	600 - 1250
2 hora	750 - 1500
3 hora	800 - 1550
4 hora	950 - 1650

5 hora	1000 - 1800
--------	-------------

Se o cortisol plasmático aumentar mais lentamente que o, previamente indicado, isto pode ser resultado de doença de Addison, insuficiência adrenocortical secundária, devido a uma perturbação da função do eixo hipotálamo-hipofisário ou sobredosagem com corticosteroides. Para diferenciação adicional, entre a hipofunção adrenocortical primária e secundária, pode realizar-se um teste de 3 dias com Synacthen Depot.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, ACTH ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.
- Bebés prematuros ou recém-nascidos, devido à presença de álcool benzílico (ver secção 4.2 “Posologia e modo de administração”).
- Psicoses agudas.
- Doenças infecciosas.
- Úlcera péptica.
- Insuficiência cardíaca refratária.
- Síndrome de Cushing.
- Insuficiência suprarrenal primária.
- Síndrome adrenogenital.
- Gravidez e aleitamento.
- Dado o risco aumentado de reações anafiláticas, Synacthen Depot não deve ser utilizado no tratamento de asma ou de qualquer outra patologia alérgica (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Synacthen Depot só deve ser administrado sob vigilância médica.

Synacthen Depot não deve ser administrado por via endovenosa.

Este medicamento contém 10 mg de álcool benzílico por ampola. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Synacthen Depot contém álcool benzílico pelo que não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos, uma vez que pode causar reações tóxicas e reações anafilactoides, em crianças até 3 anos de idade (ver secção 4.2 “Posologia e modo de administração” e 4.3 “Contraindicações”).

População pediátrica

Se aplicável (uso em recém-nascidos): o álcool benzílico tem sido associado com o risco de efeitos secundários, incluindo problemas de respiração (chamado "síndrome de gasping") em crianças pequenas.

Se aplicável (uso em crianças com menos de 3 anos de idade): não utilizar por períodos superiores a uma semana (menos de 3 anos), devido ao risco aumentado de acumulação em crianças pequenas.

O medicamento deve ser utilizado com precaução em mulheres grávidas e a amamentar, porque quantidades elevadas de álcool benzílico podem acumular-se no organismo e causar efeitos indesejáveis (acidose metabólica).

Grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático e renal, devido ao elevado risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Advertências e precauções especiais no uso de tetracosactido

Reações de hipersensibilidade (ver secção 4.3 “Contraindicações”).

Os doentes suscetíveis a alergias (em especial à asma) só devem ser tratados com Synacthen Depot, caso não seja possível obter a resposta desejada com outras medidas terapêuticas e quando a gravidade da situação justificar o uso deste medicamento.

Antes de utilizar Synacthen Depot, o médico deve determinar se o doente é suscetível a alergias (em particular asma). É igualmente importante estabelecer se o doente foi tratado anteriormente com preparados de ACTH e, em caso positivo, confirmar que o tratamento não desencadeou quaisquer reações de hipersensibilidade (ver secção 4.3 “Contraindicações”).

No caso de ocorrerem reações de hipersensibilidade local ou sistémica, durante ou após a injeção (por exemplo, eritema acentuado e dor no local da injeção, urticária, prurido, rubor facial, mal-estar grave ou dispneia) o tratamento com tetracosactido deve ser interrompido e a utilização de qualquer preparado de ACTH deverá ser, de futuro, evitada.

Caso ocorram, as reações de hipersensibilidade tendem a aparecer no intervalo de 30 minutos após a injeção. O doente deverá ser, deste modo, mantido sob observação durante este período. Na ocorrência de uma reação anafilática grave, deve ser, imediatamente, administrada, adrenalina (0,4 - 1 ml de uma solução de 1 mg/ml i.m. ou 0,1 - 0,2 ml de uma solução de 1 mg/ml em 10 ml de soro fisiológico em perfusão lenta) e corticosteroides i.v. em doses elevadas, se necessário repetidas.

Advertências e precauções especiais no uso de glucocorticoides e mineral corticóides

A retenção de água e sais em resposta a Synacthen Depot pode ser, geralmente, evitada ou eliminada pela prescrição de uma dieta hipossalina. Durante o tratamento prolongado, poderá ser necessário proceder, ocasionalmente, à substituição de potássio.

O efeito da terapêutica com tetracosactido pode registar uma potenciação nos doentes com hipotireoidismo ou cirrose hepática.

O tratamento prolongado com tetracosactido pode estar associado ao desenvolvimento de cataratas subcapsulares posteriores e glaucoma.

Podem registar-se perturbações psicológicas no decurso do tratamento com tetracosactido (por exemplo, euforia, insónia, labilidade emocional, alterações da personalidade e depressão grave, ou mesmo manifestações psicóticas evidentes). A instabilidade emocional ou as tendências psicóticas pré-existentes poderão sofrer um agravamento.

Synacthen Depot deve ser utilizado com precaução nos doentes com Herpes simplex ocular, dada a possibilidade de ocorrência de perfuração da córnea.

Synacthen Depot pode ativar a amebíase latente. Recomenda-se, deste modo, proceder a uma despistagem da amebíase latente ou ativa antes de iniciar a terapêutica.

Nos casos em que Synacthen Depot esteja indicado em doentes com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina, é necessário proceder a monitorização cuidadosa, uma vez que a doença pode ser reativada. Durante o tratamento prolongado, estes doentes deverão ser submetidos a quimioprofilaxia.

Durante o tratamento com Synacthen Depot, os doentes não devem ser vacinados contra a varíola. Todos os processos de imunização devem ser efetuados com cuidado, dada a redução da resposta dos anticorpos.

Desde que a dosagem seja, cuidadosamente, individualizada, não é provável que Synacthen Depot iniba o crescimento na criança. Este parâmetro deverá ser, contudo, monitorizado na criança submetida a terapêutica prolongada.

O lactente e a criança na primeira infância deverão ser submetidos a ecocardiografias regulares, dada a possibilidade de ocorrência de hipertrofia reversível do miocárdio no decurso do tratamento prolongado com doses elevadas (ver secção 4.8 “Efeitos indesejáveis”).

Os riscos devem ser avaliados face aos possíveis benefícios se Synacthen Depot for usado em qualquer das seguintes situações: colite ulcerosa; diverticulite, anastomose intestinal recente; insuficiência renal, hipertensão, predisposição para tromboembolia, osteoporose e miastenia grave.

Nos doentes com traumatismo ou submetidos a uma cirurgia durante ou até um ano após o tratamento, o stress associado deve ser gerido por meio de um aumento da dose ou retoma do tratamento com Synacthen Depot. Poderá ser necessário o uso adicional de corticosteroides de ação rápida. Para controlar a patologia em tratamento deve-se utilizar a dose mínima eficaz. Se for necessário reduzir a dose, deverá ser feito de forma gradual. A administração prolongada induz a insuficiência relativa do eixo hipofisário-adrenal, que pode persistir durante vários meses após terminar o tratamento, pelo que deverá ser considerada a retoma de terapêutica adrenocortical adequada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Como Synacthen Depot provoca um aumento na produção adrenocortical de glucocorticoides e mineral corticóides, poder-se-ão registar interações medicamentosas do tipo observado com estes corticosteroides. A terapêutica dos doentes com diabetes mellitus ou hipertensão moderada ou grave, deve ser ajustada quando se inicia o tratamento com Synacthen Depot.

Synacthen Depot contém uma substância ativa que pode interferir com os exames de rotina para controlo de doping nos atletas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Synacthen Depot está contraindicado durante a gravidez.

Aleitamento

Synacthen Depot está contraindicado durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Synacthen Depot pode exercer efeito sobre o sistema nervoso central, os doentes tratados com este medicamento deverão ser muito cuidadosos quando conduzirem veículos ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante o uso de Synacthen Depot os efeitos indesejáveis podem estar relacionados com o tetracosactido, com a presença de álcool benzílico ou com a estimulação da secreção de glucocorticoides e mineral corticoides.

Efeitos indesejados relacionados com tetracosactido:

Reações de hipersensibilidade:

O tetracosactido pode provocar reações de hipersensibilidade, que tendem a revestir-se de maior gravidade (choque anafilático) nos doentes suscetíveis a alergias (em especial a asma). As reações de hipersensibilidade podem incluir reações cutâneas no local da injeção, tonturas, náuseas, êmese, urticária, prurido, rubor facial, mal-estar, dispneia e edema angioneurótico ou edema de Quincke (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Hemorragia adrenal: foram relatados casos isolados com Synacthen Depot.

Efeitos indesejados relacionados com o álcool benzílico:

O álcool benzílico como excipiente do Synacthen Depot pode provocar reações tóxicas e reações anafilactoides nas crianças com menos de 3 anos de idade (ver secção 4.3 “Contraindicações” e secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Efeitos indesejáveis relacionados com os efeitos dos glucocorticoides e dos mineral corticoides:

Os efeitos indesejáveis relacionados com os efeitos glucocorticoides e mineral corticóides, provavelmente não serão observados com o uso de curta duração de Synacthen Depot como meio de diagnóstico, mas podem ser relacionados quando Synacthen Depot é usado nas indicações terapêuticas.

Infeções e infestações:

Aumento da suscetibilidade às infeções, abscessos.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Leucocitose.

Doenças endócrinas:

Ciclo menstrual irregular, síndrome de Cushing, ausência de resposta adrenocortical e pituitária secundária. Particularmente, nos momentos de stress, por exemplo após traumatismo, cirurgia ou doença; redução da tolerância aos hidratos de carbono, hiperglicemia, manifestações de diabetes mellitus latente, hirsutismo.

Doenças do metabolismo e nutrição:

Aumento do apetite, hipocaliemia, deficiência de cálcio, retenção de sódio, retenção de fluidos.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Alterações do foro psicológico.

Doenças do sistema nervoso:

Cefaleias, vertigens e convulsões, aumento da pressão intracraniana com edema papilar ("pseudotumor cerebral") (geralmente após o tratamento).

Afeções oculares:

Cataratas subcapsulares posteriores, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmia.

Cardiopatias:

Insuficiência cardíaca congestiva, aumento da pressão arterial.

Pode ocorrer hipertrofia reversível do miocárdio em casos isolados de lactentes e crianças na primeira infância tratadas com doses elevadas durante um período prolongado.

Vasculopatias:

Tromboembolismo, vasculite necrosante.

Doenças gastrointestinais:

Úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, pancreatite, distensão abdominal, esofagite ulcerosa.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Aatrofia da pele, petéquias e equimoses, eritema facial, aumento da sudção, acne e pigmentação cutânea.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Osteoporose, fraqueza muscular, miopatia dos corticoides, perda de massa muscular, fratura vertebral compressiva, necrose asséptica da cabeça do fémur e úmero, fratura patológica dos ossos longos, rotura dos tendões.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Reações de hipersensibilidade) aumento de peso, cicatrização inadequada das feridas e supressão do crescimento na criança.

Exames complementares de diagnóstico:

equilíbrio negativo do azoto, devido a catabolismo proteico, supressão das reações aos testes cutâneos.

1) Ver também secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”.

2) Ver também secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização” e secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” (parágrafo “Efeitos indesejáveis relacionados com o tetracosactido”).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Caso se observem sinais de retenção de água (aumento do peso corporal) ou atividade adrenocortical excessiva (síndrome de Cushing), a administração de Synacthen Depot deve ser interrompida por algum tempo, ou reduzida, administrando metade da dose ou prolongando o intervalo entre injeções, por exemplo para 5 - 7 dias.

Não se conhece qualquer antídoto. Deve proceder-se ao tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.1.1. Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias, seus análogos e antagonistas. Lobo anterior da hipófise.

Código ATC: H01A A 02

Mecanismo de ação

O tetracosactido é constituído pelos primeiros 24 aminoácidos que ocorrem na hormona corticotrófica natural, ACTH. Tal como esta, o tetracosactido estimula a produção adrenocortical de glucocorticoides e mineral corticoides e, numa escala menor, dos androgénios, o que explica o seu efeito terapêutico em patologias que apresentam resposta favorável ao tratamento com glucocorticoides. A sua atividade farmacológica não é, contudo, comparável à dos corticosteroides, visto que sob tratamento com ACTH, ao contrário do que ocorre com o tratamento com um único glucocorticoide, os tecidos são expostos a uma ampla gama fisiológica de corticosteróides.

A ação da ACTH exerce-se sobre a membrana plasmática das células adrenocorticais, onde se liga a um recetor específico. O complexo hormona-recetor ativa a adenilatociclase, estimulando a produção de AMP cíclico (monofosfato de adenosina) e promovendo, consequentemente, a síntese de pregnenolona a partir do colesterol. É a partir da pregnenolona que se obtêm os diversos corticosteroides, por vias enzimáticas diferentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A adsorção do tetracosactido no fosfato de zinco assegura uma libertação uniforme da substância ativa a partir do local da injeção intramuscular. Após uma injeção de 1 mg de Synacthen Depot i.m., as concentrações plasmáticas de tetracosactido por determinação radioimunológica variam entre 200 e 300 pg/ml, mantendo estes valores durante 12 horas.

Distribuição

O tetracosactido apresenta um volume de distribuição aparente de cerca de 0,4 l/kg.

Biotransformação

No soro, o tetracosactido é rapidamente degradado por hidrólise enzimática, primeiro em oligopéptidos e, seguidamente, em aminoácidos livres.

Eliminação

Após a administração endovenosa de β 1-24-corticotrofina marcada com ^{131}I , 95 - 100% da radioatividade é excretada na urina num intervalo de 24 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se realizaram estudos convencionais para avaliar a genotoxicidade e o potencial mutagénico ou perturbações na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de zinco;
Fosfato dissódico di-hidratado;
Cloreto de sódio;
Álcool benzílico;
Água para preparações de injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico a temperatura entre 2 a 8 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampola de vidro incolor tipo I.

Embalagem com 1 ampola com 1 ml de suspensão injetável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agitar a ampola antes de utilizar antes de usar.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del' 99, nº5
40133 Bolonha
Itália

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 8221119 - 1 ampola com 1 ml de suspensão injetável, 1 mg/ml, vidro tipo I.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 02 de maio de 1969

Data da revisão da autorização de introdução no mercado: 16 de novembro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO