

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SYNACTHEN[®] 0,25 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul bevat 0,25 mg tetracosactide (β -¹⁻²⁴corticotrofine) per milliliter (als hexa-acetaat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

Synacthen is een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Diagnostisch gebruik

Het kortwerkende, intramusculair (i.m.) of intraveneus (i.v.) toe te passen Synacthen wordt in de eerste plaats voor diagnostische doeleinden gebruikt, namelijk voor het onderzoek van de bijnierschorsfunctie indien wordt vermoed dat de bijnierschors onvoldoende functioneert.

Therapeutisch gebruik

Therapeutisch kan Synacthen worden toegepast als de intraveneuze toediening van tetracosactide in de vorm van een intraveneus infuus de voorkeur verdient. Therapeutisch is Synacthen echter alleen geschikt in de vorm van een intraveneus infuus gedurende meerdere uren en niet als enkelvoudige gift, waarbij het effect slechts kortdurend is.

Met dit voorbehoud kan Synacthen voor de behandeling van de volgende neurologische ziekten worden toegepast:

- Acute exacerbaties bij multipale sclerose.
- Syndroom van West; synoniem voor “infantile myoclonic encephalopathy with hypsarhythmia (IMEH)”.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Diagnostisch gebruik

Diagnostisch onderzoek van de bijnierschorsfunctie indien wordt vermoed dat de bijnierschors onvoldoende functioneert: men bepaalt de plasmaspiegel van cortisol (hydrocortison) onmiddellijk vóór en precies 30 en 60 minuten ná een intramusculaire of intraveneuze injectie van 0,25 mg (=1 ml) Synacthen.

De functie van de bijnierschors kan als normaal worden beschouwd, indien de plasmaconcentratie van cortisol na 30 minuten met minstens 200 nmol/l (70 µg/l) toeneemt, terwijl de absolute concentratie na 30 of 60 minuten hoger wordt dan 500 nmol/l (180 µg/l).

Therapeutisch gebruik

Voor de therapeutische toepassing kan Synacthen als intraveneus infuus in glucoseoplossing (5% of 12,5%) of NaCl-oplossing (0,9%) toegediend worden (zie rubriek 6.2).

De behandeling wordt begonnen met een dagelijkse toediening van een Synacthen- infuus en na circa drie dagen gaat men over op een intermitterende therapie. Het infuus wordt in maximaal 4 uren toegediend.

Indien bijv. 0,5 mg of 1 mg tetracosactide (= 2 of 4 ampullen à 0,25 mg Synacthen) in 250 ml van een infusievloeistof wordt opgelost, zou het infuus bij een druppelsnelheid van 20 druppels (= 1 ml) per minuut in ongeveer 4 uren beëindigd zijn.

Volwassenen

De aanvangsdosis bedraagt 1 mg per dag.

Bij acute aandoeningen kan de behandeling begonnen worden met 1 mg om de 12 uur. Als de acute verschijnselen geweken zijn, dient men gewoonlijk 1 mg om de 2-3 dagen toe. Bij goed reagerende patiënten kan de dosis 0,5 mg om de twee of drie dagen of tot 1 mg per week verlaagd worden.

Pediatische patiënten

De dosering bij zuigelingen, kleuters en schoolkinderen moet aan de effecten bij het individuele kind worden aangepast.

Met in acht nemen daarvan gelden de volgende algemene richtlijnen:

- Zuigelingen: de aanvangsdosis bedraagt 0,25 mg per dag, de onderhoudsdosis 0,25 mg om de 2 à 8 dagen.
- Kleuters: de aanvangsdosis bedraagt 0,25-0,5 mg per dag, de onderhoudsdosis 0,25-0,5 mg om de 2 à 8 dagen.
- Schoolkinderen: de aanvangsdosis bedraagt 0,25-1 mg per dag, de onderhoudsdosis 0,25-1 mg om de 2 à 8 dagen.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er is geen informatie beschikbaar op grond waarvan bij ouderen de dosering zou moeten worden aangepast.

Nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor tetracosactide en/of ACTH of één van de hulpstoffen.
- Acute psychose.
- Infecties.
- Ulcera van de maag en duodenum.
- Hartinsufficiëntie die resistent is tegen therapie.
- Bekend syndroom van Cushing.
- Bekende primaire bijnierschorsinsufficiëntie.
- Adrenogenitaal syndroom.
- Ernstige hypertensie.

- Ernstige osteoporose.
- Bij patiënten met oculaire herpes simplex dient Synacthen met het oog op mogelijke corneale perforatie niet te worden toegepast.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Synacthen mag alleen onder toezicht van de arts worden toegediend.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik met betrekking tot tetracosactide

Wegens een verhoogde kans op anafylactische reacties mag Synacthen niet toegepast worden voor de behandeling van astma of andere allergische aandoeningen.

Patiënten die ontvankelijk zijn voor allergieën (in het bijzonder astma) dienen alleen met Synacthen te worden behandeld wanneer andere therapeutische maatregelen gefaald hebben de gewenste reactie teweeg te brengen en wanneer de conditie ernstig genoeg is voor een dergelijke behandeling.

De Synacthen-test mag bij deze patiënten alleen uitgevoerd worden als zij vooraf niet behandeld zijn met ACTH-preparaten. De behandelend arts dient erop voorbereid te zijn direct actie te ondernemen als er een anafylactische reactie optreedt na een Synacthen-injectie.

Bij diagnostisch en therapeutisch gebruik gelden de volgende voorzorgsmaatregelen:

- Vóór het gebruik van Synacthen moet de arts er naar informeren of de patiënt lijdt aan allergische ziekten -vooral aan astma- of dat zij/hij in het algemeen neigt tot allergieën. De arts dient zich er ook van te vergewissen of de patiënt reeds eerder met ACTH-preparaten behandeld is en zich er bovendien van te verzekeren, dat daarbij geen overgevoeligheidsreacties opgetreden zijn (zie rubriek 4.3).
- Indien er tijdens of na een injectie lokale of systemische overgevoeligheidsreacties optreden, zoals bijv. het ontstaan van een duidelijk rood afgetekend erytheem en pijn op de plaats van de injectie, urticaria, pruritus, flush, zich in het geheel niet goed voelen en/of dyspnoe moet de toediening van tetracosactide worden gestaakt en worden afgezien van ieder toekomstig gebruik van ACTH-preparaten.
- Indien deze reacties optreden is dit meestal binnen 1 uur na de injectie het geval. De patiënt moet daarom gedurende die tijd onder observatie blijven. Indien er een ernstige anafylactische reactie optreedt dient er onmiddellijk een adrenaline-injectie te worden gegeven (0,4-1 ml van een oplossing van 1 mg/ml i.m. of 0,1-0,2 ml van een oplossing van 1 mg/ml in 10 ml fysiologische zoutoplossing **langzaam** i.v.), en dienen corticosteroiden onmiddellijk i.v. te worden toegediend in hoge dosering, en zonodig herhaald.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik verband houdend met glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten

Voordelen en nadelen van het gebruik van Synacthen dienen bij de volgende condities zorgvuldig te worden afgewogen: niet-specifieke ulceratieve colitis, diverticulitis, recente intestinale anastomose, nierfunctiestoornissen, hypertensie, predispositie voor tromboembolie, osteoporose en myasthenia gravis.

Het effect van een behandeling met tetracosactide kan bij patiënten met hypothyreoïdie of levercirrose versterkt zijn.

Langdurig gebruik van Synacthen kan in verband gebracht worden met het ontwikkelen van posterior subcapsulaire cataract en glaucoom. Behandelde patiënten dienen nauwkeurig gevolgd te worden met betrekking tot dit type oogaandoeningen.

Bij de behandeling met Synacthen kunnen psychologische stoornissen optreden (bijv. euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen, ernstige depressie en zelfs

uitgesproken psychotische uitingen). Bestaande emotionele instabiliteit of psychotische neigingen kunnen versterkt worden.

Synacthen kan een latente amoebiasis activeren. Het is daarom aan te bevelen om een latente of actieve amoebiasis uit te sluiten bij patiënten van wie vermoed wordt dat zij lijden aan amoebiasis voordat de therapie wordt gestart.

Indien Synacthen geïndiceerd is bij patiënten met een latente tuberculose of een tuberculine-reactiviteit is een nauwlettend toezicht noodzakelijk omdat deze aandoeningen gereactiveerd kunnen worden. Bij langdurige behandeling moeten dergelijke patiënten chemoprofylaxe ontvangen.

Patiënten dienen niet gevaccineerd te worden tegen waterpokken gedurende behandeling met Synacthen i.m. of i.v. Andere immunisaties moeten voorzichtig worden uitgevoerd i.v.m. een verlaagde antilichaamreactie.

Er mag niet worden immuniseerd met levend virus tijdens de behandeling met Synacthen vanwege de verminderde antilichaamreactie.

Als gevolg van het werkingsmechanisme van Synacthen (waaronder het reguleren van water, natrium en andere elektrolyten) kan een zoutarm dieet noodzakelijk zijn. Tijdens een langdurige behandeling kan kaliumsubstitutie soms nodig zijn en dient regelmatige controle van elektrolyten plaats te vinden.

Indien zorgvuldig gelet wordt op een individuele dosering is het onwaarschijnlijk, dat Synacthen de groei bij kinderen remt. Desondanks moet de groei tijdens langdurige behandeling gecontroleerd worden. Synacthen moet zo kort mogelijk worden toegediend.

Na stoppen van de behandeling met Synacthen kan de bijnierrespons op stresssituaties afgenomen zijn. Bij patiënten die lijden aan een verwonding of die een operatie ondergaan tijdens de behandeling of binnen een jaar daarna, moet de stress die daarmee gepaard gaat onder controle worden gehouden door een toename in de behandeling met Synacthen of een hervatting daarvan. Aanvullend gebruik van snelwerkende corticosteroiden kan nodig zijn. De laagste effectieve dosering dient te worden gebruikt om de behandelde aandoening onder controle te houden. Als de dosering moet worden verlaagd, moet dit geleidelijk plaatsvinden. Relatieve insufficiëntie van de hypofyse-bijnier as wordt veroorzaakt door langdurige toediening, en kan aanhouden gedurende enkele maanden na het staken van de behandeling. Daarom dient een geschikte bijnierschors therapie te worden overwogen.

Bij langdurig gebruik is reversibele hersenatrofie op de CT-scan beschreven. Bij zuigelingen en kleine kinderen moet tijdens de behandeling met Synacthen regelmatig echocardiografisch onderzoek verricht worden, omdat tijdens langdurige behandeling met hoge doses een reversibele hypertrofie van het myocard kan optreden.

Het ontbreken van diagnostische nauwkeurigheid

Totaal plasma cortisolspiegels tijdens de Synacthen-test kunnen in een aantal bijzondere klinische situaties misleidend zijn als gevolg van veranderde cortisolbindende globulinespiegels. Deze situaties omvatten patiënten die orale anticonceptiva gebruiken, postoperatieve patiënten, een acute levensbedreigende aandoening, ernstige leveraandoeningen en nefrotisch syndroom. Vandaar dat in deze omstandigheden alternatieve parameters (bijv. cortisol in speeksel, vrije cortisol index, vrij cortisol in plasma) kunnen worden gebruikt om de integriteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as te beoordelen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Waargenomen interacties op grond waarvan gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Aangezien ernstige geelzucht is waargenomen bij gelijktijdig gebruik van Synacthen en valproaat in de pediatrie moet gelijktijdig gebruik worden vermeden.

Waargenomen interacties waarmee rekening moet worden gehouden

Gelijktijdig gebruik van Synacthen en andere anticonvulsiva (bijvoorbeeld fenytoïne, clonazepam, nitrazepam, fenobarbital, primidon) kan het risico op leverbeschadiging verhogen. Derhalve dient Synacthen bij gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid in een zo laag mogelijke dosering en gedurende een zo kort mogelijke periode te worden toegepast.

Endogene en synthetische oestrogenen kunnen een toename van de totale cortisolspiegels veroorzaken en daarom wordt aangeraden om alternatieve methoden te gebruiken (bijv. cortisol in speeksel, vrije cortisol index, vrij cortisol in plasma) voor de interpretatie van de resultaten van HPA-as onderzoek.

Te verwachten interacties waarmee rekening moet worden gehouden

Aangezien Synacthen leidt tot een toename van de adrenocorticale productie van glucocorticoiden en mineralocorticoiden, kunnen geneesmiddelinteracties van het type dat gezien wordt met deze corticosteroiden optreden (bijv. met NSAID's). Bij patiënten die reeds medicatie voor diabetes mellitus of voor lichte tot matige hypertensie ontvangen moet de dosering aangepast worden indien wordt begonnen met de behandeling met Synacthen.

Synacthen bevat een werkzaam bestanddeel dat de routine dopingcontrole bij atleten kan verstoren.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen bijzondere aanbevelingen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar

Zwangerschap

Beperkte gegevens over het gebruik van tetracosactide tijdens zwangerschap in de mens hebben schadelijke effecten laten zien op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene.

Dierstudies geven onvoldoende informatie over reproductie toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Synacthen mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, behalve wanneer de klinische situatie van de moeder behandeling met tetracosactide vereist.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de mate van excretie van tetracosactide in de moedermelk. Omdat tetracosactide schadelijke effecten kan hebben op het kind, dient tijdens de behandeling met Synacthen de borstvoeding te worden onderbroken.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien Synacthen een effect op het centraal zenuwstelsel kan hebben, dienen patiënten zeer voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan tetracosactide of aan de stimulatie van de glucocorticoiden en mineralocorticoiden secretie gedurende het gebruik van Synacthen.

De volgende bijwerkingen zijn afkomstig uit post-marketing ervaring via spontane meldingen en gevallen in de literatuur.

Omdat deze reacties vrijwillig zijn gemeld uit een populatie van onbekende omvang is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie te maken.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem-/orgaanklassen in MedDRA.

Bijwerkingen gerelateerd aan tetracosactide

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoelighedsreacties: tetracosactide kan overgevoelighedsreacties veroorzaken, die ernstiger kunnen zijn (anafylactische shock) bij patiënten die ontvankelijk zijn voor allergieën (in het bijzonder astma)(zie rubriek 4.4). Deze overgevoelighedsreacties kunnen bestaan uit huidreacties rond de injectieplaats, duizeligheid, misselijkheid, braken, urticaria, jeuk, plotselinge roodheid van het gezicht, het zich niet lekker voelen, ademnood en angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem).

Endocriene aandoeningen

Adrenale bloeding: geïsoleerde gevallen zijn gemeld bij gebruik van Synacthen.

Bijwerkingen gerelateerd aan glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten

De bijwerkingen gerelateerd aan de glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten zullen waarschijnlijk niet worden waargenomen met kortdurend gebruik van Synacthen als diagnosticum, maar kunnen optreden wanneer Synacthen voor therapeutische indicaties wordt gebruikt (zie tabel 1).

Tabel 1: Bijwerkingen gerelateerd aan glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten

Infecties en parasitaire aandoeningen	Verhoogde gevoeligheid voor infecties, abscessen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leucocytose
Endocriene aandoeningen	Menstruatie stoornissen, Cushing's syndroom, afwezigheid van secundaire adrenocorticale en hypofysaire reactie, in het bijzonder in stresssituaties, bijvoorbeeld na een trauma, operatie of ziekte; verlaagde koolhydraattolerantie, hyperglykemie, verschijnselen van een latente diabetes mellitus; hirsutisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoogde eetlust, kaliumverlies, hypokalemische alkalose en calciumverlies, natriumretentie, vochtretentie
Psychische stoornissen	Mentale stoornissen (euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen, ernstige depressie, psychotische uitingen, emotionele instabiliteit)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, convulsies, verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri) (gewoonlijk na behandeling)
Oogaandoeningen	Posterior subcapsulaire cataract, verhoogde intraoculaire druk, glaucoom, exophthalmus
Hartaandoeningen	Congestief hartfalen Bij zuigelingen en kleuters, die gedurende lange tijd met hogere doses dan de hier aanbevolen waarden behandeld worden, kan een reversibele hypertrofie van het myocard ontstaan.
Bloedvataandoeningen	Tromboembolie, necrotiserende vasculitis, hypertensie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Ulcus pepticum met mogelijk een perforatie en bloeding, pancreatitis, zwelling van de buik en ulceratieve oesofagitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidatrofie, petechiae en ecchymosis, erytheem, hyperhidrosis, acne en hyperpigmentatie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Osteoporose, osteonecrose, spierzwakte, steroïde myopathie, spierweefselafname, wervelbreuk door compressie, pathologische breuk van lange beenderen en scheuring van pezen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Overgevoelighedsreacties (zie ook de paragraaf hierboven), gewichtstoename, slechte wondgenezing, onderdrukking van de groei bij kinderen
Onderzoeken	Negatieve stikstofbalans door katabolisme van proteïnen, onderdrukking van huidtest-reacties

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Tekenen en symptomen

Indien er tekenen zijn van waterretentie (gewichtstoename) of van een verhoogde activiteit van de bijnierschors (Cushing-syndroom), moet de behandeling met Synacthen enige tijd gestaakt worden of moet lager gedoseerd worden.

Behandeling

Behandeling: er bestaat geen antidotum. Er dient een symptomatische behandeling plaats te vinden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adenohypofysehormonen en verwante verbindingen – Corticotrofine, ATC code: H01A A02.

Werkingsmechanisme

Tetracosactide, de werkzame stof van Synacthen, bestaat uit de eerste 24 van de in totaal 39 aminozuren van het natuurlijke adrenocorticotrope hormoon (ACTH) en bezit dezelfde fysiologische eigenschappen: tetracosactide stimuleert namelijk in de normaal functionerende bijnierschors de biosynthese van gluco- en mineralocorticoïden, alsmede (in geringere mate) van androgenen. Daarop berust de therapeutische werking van tetracosactide bij ziekten, die kunnen worden behandeld met een glucocorticoïde-therapie. De farmacologische werking van tetracosactide is echter niet met die van corticosteroïden te vergelijken, omdat de weefsels bij een ACTH-therapie aan een fysiologisch spectrum van corticosteroïden blootgesteld worden in tegenstelling met de therapie met slechts één glucocorticoïde.

Het aangrijppingspunt van het ACTH ligt in het plasmamembraan van de cellen van de bijnierschors. Het ACTH wordt daar aan een specifieke receptor gebonden. Het hormoon-receptor-complex activeert adenylcyclase, waardoor de vorming van cyclisch AMP (adenosinemonofosfaat) gestimuleerd wordt. Het cyclische AMP activeert proteïnekinase, dat de synthese van pregnenolon uit cholesterol bevordert. Uit pregnenolon ontstaan de diverse corticosteroïden langs verschillende enzymatische wegen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tetracosactide wordt snel geabsorbeerd vanuit de i.m. injectieplaats.

Distributie

Tetracosactide wordt snel gedistribueerd en concentreert zich in de bijniereen en nieren, hetgeen leidt tot een snelle daling van de plasmaconcentratie.

Er is geen bewijs van binding van ACTH aan een specifiek plasma-eiwit.

Het schijnbare verdelingsvolume van tetracosactide bedraagt circa 0,4 l/kg.

Tetracosactide passeert kennelijk niet de placenta, en het is niet bekend of tetracosactide overgaat in de moedermelk.

Biotransformatie/Metabolisme

Tetracosactide wordt in het serum primair door serum-endopeptidasen, zoals trypsine, plasmine, trombine en kallikreine gesplitst en daarbij in onwerkzame oligopeptiden omgezet, waarna secundair verdere splitsing door aminopeptidasen plaatsvindt, waarbij vrije aminozuren ontstaan. De snelle eliminatie uit het plasma berust waarschijnlijk niet alleen op deze relatief langzaam verlopende splitsing, maar meer op een snelle afgifte van de werkzame stof aan de bijnier en de nier.

Eliminatie

De halfwaardetijden van de eliminatie uit het plasma bedragen in een eerste, circa 1 uur durende fase na de intraveneuze injectie ongeveer 7 minuten, in de daarop volgende, eveneens ongeveer 1 uur durende fase circa 37 minuten en daarna ongeveer 3 uur. Na intraveneuze toediening van radio-labelled tetracosactide wordt 95-100% van de radioactiviteit binnen 24 uur in de urine uitgescheiden.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het mutagene of carcinogene potentieel van tetracosactide te evalueren. Er is met tetracosactide geen conventioneel dieronderzoek naar vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

- azijnzuur
- natriumacetaat
- natriumchloride
- water voor injectie

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

- Ringeracetaat-oplossing is niet geschikt voor infusie.
- Men dient uitsluitend vers bereide oplossingen te gebruiken en vanwege de houdbaarheid moet een infusie niet langer duren dan 4 uur.
- Het wordt afgeraden om Synacthen toe te voegen aan te transfunderen bloed of plasma, aangezien het door enzymen in het bloed kan worden afgebroken.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar.

Vanwege de houdbaarheid moet een infusie niet langer duren dan 4 uur.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

1 ml kleurloze glazen ampul, glas type I.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alfasigma S.p.A.

Viale Sarca, n. 223

20126 Milaan (MI)

Italië

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

Synacthen 0,25 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

RVG 05082

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

18 mei 1966

Datum van laatste hernieuwing; 18 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 augustus 2017