

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Predalon® 5000 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Predalon besteht aus einem gefriergetrockneten Pulver und einem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Der arzneilich wirksame Bestandteil (Choriongonadotropin [hCG]) wird aus dem Urin schwangerer Frauen gewonnen und besitzt Aktivität an luteinisierendem Hormon (LH). Eine Ampulle enthält 5.000 I.E. hCG.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist ein weißes, trockenes Pulver oder ein Kuchen. Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

a) Therapie

Gynäkologie:

- Bei anovulatorischen oder oligo-ovulatorischen Frauen: Ovulationsauslösung nach Stimulation des Follikelwachstums,
- Im Rahmen einer assistierten Reproduktion (ART): Auslösung der abschließenden Follikelreifung und Luteinisierung nach Stimulation des Follikelwachstums.

b) Diagnostik

- Als differenzialdiagnostischer Test bei Kindern zur Unterscheidung eines Abdominalhodens von einer Anorchie;
- zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit des Testis bei hypogonadotropem Hypogonadismus vor einer Stimulationstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Predalon 5000 I.E. ist zur intramuskulären Anwendung bestimmt.

Gynäkologie

Die Behandlung von Frauen mit Predalon 5000 I.E. sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Zur Auslösung der abschließenden Follikelreifung bei ART und zur Ovulationsinduktion: Einmalig 5.000 I.E. oder 10.000 I.E. hCG (entsprechend 1 oder 2 Ampullen Predalon 5000 I.E.). Die Anwendung soll 24 bis 48 Stunden nach Erreichen der optimalen Stimulation des Follikelwachstums erfolgen. Wenn Predalon 5000 I.E. zur Ovulationsauslösung nach Stimulation des Follikelwachstums angewendet wird, sollte den Patientinnen empfohlen werden am Tag der Injektion und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben.

Pädiatrie/Andrologie

Zur Differenzialdiagnose bei Knaben mit Hodenhochstand bzw. Überprüfung der

Funktionsfähigkeit der Testes beim hypogonadotropen Hypogonadismus: Einmalig 5.000 I.E. hCG (entsprechend 1 Ampulle Predalon 5000 I.E.).

Art der Anwendung

Predalon sollte mit dem beiliegenden Lösungsmittel rekonstituiert werden. Die Injektionslösung ist unverzüglich nach dem Öffnen der Ampullen herzustellen und unverzüglich nach der Herstellung langsam intramuskulär anzuwenden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (humane Choriongonadotropine) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekannte oder vermutete Sexualhormonabhängige Tumoren, wie z.B. Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom bei der Frau,
- bekannte oder vermutete Sexualhormonabhängige Tumoren, wie z.B. Prostata- oder Brustkrebs beim Mann,
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse,
- Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen,
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache,
- extrauterine Schwangerschaft in den vorhergehenden 3 Monaten,
- aktive thromboembolische Erkrankungen.
- Bei Patientinnen mit einer Überstimulierung der Ovarien sollte kein hCG zur Ovulationsauslösung verabreicht werden.

Predalon darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz,
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen,
- Uterus myomatosus, der eine Schwangerschaft unmöglich macht,
- Frauen nach der Menopause.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Vor der Behandlung mit Predalon 5000 I.E. müssen die Ursachen für die Infertilität und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft genau abgeklärt sein.
- Vor der Behandlung mit Predalon 5000 I.E. müssen die Patientinnen auf Erkrankungen anderer endokriner Organe (z.B. Schilddrüse, Nebenniere oder Hypophyse) untersucht und entsprechend behandelt worden sein.
- Besondere Vorsichtsmaßnahmen müssen vor Gabe von Predalon bei Patientinnen getroffen werden, die an einer klinisch signifikanten systemischen Krankheit leiden und bei denen eine Schwangerschaft zu einer Verschlechterung ihres Zustandes führen könnte.
- Bei Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion ist das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften erhöht; nach Anwendung von Techniken der assistier-

ten Reproduktion (ART) steht dieses Risiko in Relation zur Anzahl der transferierten Embryonen. Bei Frauen mit vorgeschädigten Eileitern besteht ein leicht erhöhtes Risiko einer Eileiterschwangerschaft.

- Da unfruchtbare Frauen, die sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen, und im Speziellen IVF, oft Eileiteranomalien haben, könnte die Häufigkeit von ektopischen Schwangerschaften erhöht sein. Daher ist es wichtig, so früh wie möglich mittels Ultraschall eine intrauterine Schwangerschaft zu bestätigen.
- Die Anzahl der Fehlgeburten sowohl bei anovulatorischen Patientinnen als auch bei Frauen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, ist höher als in der Durchschnittsbevölkerung, aber vergleichbar mit den Fehlgeburtenraten bei Frauen mit anderen Fertilitätsstörungen.
- Die Häufigkeit von angeborenen Missbildungen nach der assistierten Reproduktionstechnologie (ART) kann etwas höher sein als bei der natürlichen Empfängnis. Dies kann im Zusammenhang mit unterschiedlichen Voraussetzungen bei den Eltern (z.B. Alter der Mutter, Spermienqualität) und dem vermehrten Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften stehen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Anwendung von Gonadotropinen während einer ART mit einem erhöhten Risiko von angeborenen Missbildungen verbunden ist.
- Unerwünschte Überstimulation der Ovarien: Bei Patientinnen, die sich einer ovariellen Stimulation unterziehen, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) auf Grund multifollikulärer Entwicklung. Klinische Symptome für die milde Form der ovariellen Überstimulation sind gastrointestinale Beschwerden (Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Durchfall), Schmerzen in den Brüsten und geringe bis mäßige Vergrößerung der Ovarien und Ovarialzysten. Im Zusammenhang mit einem ovariellen Überstimulationssyndrom wurde berichtet über vorübergehende abnorme Ergebnisse von Leberfunktionstests, die ein Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sein können und von morphologischen Veränderungen der Leberbiopsie begleitet sein können. In Einzelfällen kann das möglicherweise lebensbedrohliche Überstimulations-Syndrom auftreten. Es ist gekennzeichnet durch die Entwicklung großer Ovarialzysten mit der Gefahr der Ruptur, Aszites, Gewichtszunahme, häufig Hydrothorax und gelegentlich thromboembolischen Phänomenen. Ein OHSS auf Grund einer überschießenden Reaktion der Ovarien kann vermieden werden, wenn kein hCG angewendet wird. Patientinnen sind in diesem Fall anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden anzuwenden. Bei einer bestehenden Überstimulation der Ovarien darf kein hCG zur

Ovulationsauslösung angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Eine sorgfältige Überwachung der Estradiolspiegel und der ovariellen Reaktion mittels Sonographie wird vor und während der Stimulationstherapie für alle Patientinnen empfohlen, um das Risiko eines OHSS und einer Mehrlingsschwangerschaft zu verringern. Bei anovulatorischen Patientinnen besteht ein erhöhtes Risiko für OHSS, wenn Serumestradiolspiegel höher als 1.500 pg/ml (5.400 pmol/l) und mehr als 3 Follikel mit einem Durchmesser von 14 mm oder mehr vorliegen. Bei Anwendung von ART besteht ein höheres Risiko für die Entwicklung eines OHSS, wenn Serumestradiolspiegel höher als 3.000 pg/ml (11.000 pmol/l) und 20 oder mehr Follikel mit einem Durchmesser von 12 mm oder mehr vorliegen. Wenn der Estradiolspiegel höher als 5.500 pg/ml (20.000 pmol/l) ist und wenn insgesamt 40 oder mehr Follikel vorliegen, kann es erforderlich sein, auf die hCG-Anwendung zu verzichten. Die Einhaltung der empfohlenen Dosierung für Predalon 5000 I.E., die Anwendung des empfohlenen Behandlungsschemas und die sorgfältige Überwachung der Therapie vermindern die Häufigkeit von OHSS und Mehrlingsschwangerschaften.

- Frauen mit allgemein bekannten Risikofaktoren für Thrombosen, wie eine entsprechende persönliche oder familiäre Historie, starkes Übergewicht (Body-Mass-Index > 30 kg/m²) oder bekannte Thromboseneigung, können ein erhöhtes Risiko für venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse während oder nach der Behandlung mit Gonadotropinen aufweisen. Bei diesen Frauen muss der Nutzen der IVF-Behandlung gegen die Risiken abgewogen werden. Allerdings sollte man sich bewusst sein, dass auch eine Schwangerschaft selbst ein erhöhtes Thromboserisiko mit sich bringt.
- Predalon ist nicht angezeigt zur Reduzierung des Körpergewichts. HCG hat keine Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel, die Fettverteilung, den Appetit oder das Hungergefühl.

Die Anwendung des Arzneimittels Predalon 5000 I.E. kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Predalon 5000 I.E. enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können deshalb nicht ausgeschlossen werden.

Nach der Anwendung von Predalon kann bis zu 10 Tage lang die immunologische Bestimmung von hCG im Serum/Urin beeinträchtigt sein und zu einem falsch positiven Schwangerschaftstest führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

In Anbetracht der Indikationen darf Predalon 5000 I.E. nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Mögliche Risiken zu einer Anwendung von hCG zur Ovulationsauslösung bzw. zur Vorbereitung einer Follikelpunktion nach kontrollierter Überstimulation werden unter Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ genannt. Bei Mäusen, die zur Ovulationsauslösung hCG erhielten, kam es dosisabhängig zu einer erhöhten Embryoletalität insbesondere in Form von Präimplantationsverlusten.

Stillzeit:

In Anbetracht der Indikationen darf Predalon 5000 I.E. nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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

Nachfolgend werden Nebenwirkungen aufgeführt, die im Rahmen der Anwendung von Predalon 5000 I.E. aufgetreten sind:

Erkrankungen des Immunsystems:

Generalisierte Reaktionen wie Ausschlag, Fieber und Angioödem; Urtikaria.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. blaue Flecken, Schmerz, Rötung, Schwellung und Juckreiz).

Allergische Reaktionen (in der Regel manifestiert als Schmerzen und/oder Hautausschlag an der Injektionsstelle).

Bei Frauen:

Gefäßkrankungen:

Thromboembolien, gewöhnlich im Zusammenhang mit einer schweren ovariellen Überstimulation (OHSS).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Hydrothorax als Komplikation eines schweren OHSS.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Erbrechen, Übelkeit, Durchfall und Unterleibsschmerzen können Anzeichen einer leichten ovariellen Überstimulation sein. Aszites kann ein Anzeichen eines schweren OHSS sein.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Unerwünschte Überstimulation der Ovarien und ovarielles Überstimulations-Syndrom (OHSS) (siehe Abschnitt 4.4).

Brustschmerzen, geringe bis mittelmäßige Vergrößerung der Ovarien und Ovarialzysten in Zusammenhang mit einem leichten OHSS. Große Ovarialzysten (die zur Ruptur neigen) in Zusammenhang mit einem schweren OHSS.

Untersuchungen:

Gewichtszunahme als ein charakteristisches Merkmal eines schweren OHSS.

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

Die akute Toxizität von urinären Gonadotropinen ist sehr gering. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass bei Frauen eine Überdosis Predalon 5000 I.E. ein ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS) auslösen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropine.

ATC-Code: G03G A01

Predalon enthält hCG, das LH-Aktivität besitzt. LH ist für das normale Wachstum und die Reifung der Keimzellen und die Steroidproduktion der Gonaden bei der Frau und beim Mann unentbehrlich.

Frauen

Predalon wird als Ersatz für die endogene LH-Anflutung in der Mitte des Zyklus gegeben, um die letzte Phase der Follikelreifung und die Ovulation auszulösen.

In den Ovarien stimuliert hCG die Granulosa-, Theka- und Stroma- bzw. Lutealzellen zur Produktion insbesondere von Progesteron und Estradiol. In den Granulosazellen der kleinen Follikel wird durch hohe hCG-Dosen bevorzugt die Biosynthese des Estradiols, in den Granulosazellen der reifen, dominanten Follikel bzw. in den luteinisierten Granulosazellen dagegen die des Progesterons stimuliert. Ferner wird durch hCG die Produktion biologisch aktiver Peptide im Ovar angeregt, die bei der Regulation der Reproduktion eine Rolle spielen (z. B. Inhibin, Relaxin, Prorenin, Plasminogen-Aktivatoren-Inhibitor). Die Anwendung von 5.000 bis 10.000 I.E. hCG bei Frauen mit reifen Follikeln (z. B. nach Stimulation mit hMG oder Clomifen) induziert etwa 36 Stunden nach der Injektion eine Ovulation.

Männer

In den Leydig-Zellen stimuliert hCG die Produktion von Testosteron und anderen Sexualsteroiden wie Dihydrotestosteron, 17-OH-Progesteron und Estradiol. Die einmalige Gabe von 5.000 I.E. hCG an Knaben und Männer steigert die Testosteronsekretion in einer biphasischen Weise mit einem ersten Maximum nach 2 bis 4 Stunden und einem zweiten zwischen 48 und 72 Stunden. Das Maximum des Estradiols im Serum erscheint etwa 24 Stunden nach

der Verabreichung von hCG. Dieses Prinzip wird zur Differenzialdiagnose des Kryptorchismus angewendet, um einen Abdominalhoden von einer Anorchie zu unterscheiden. Bei Knaben mit Descensusstörung des Hodens kann die Behandlung mit hCG in der Präpubertät einen Descensus herbeiführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

HCG ist oral unwirksam. Aus dem Urin gewonnenes hCG (u-hCG) wird als intramuskuläre Injektion angewendet. Maximale hCG-Plasmaspiegel werden bei Männern nach einmaliger i.m. Injektion etwa nach 6 Stunden, bei Frauen etwa nach 20 Stunden erreicht. Obwohl eine hohe Variabilität zwischen den Patienten beobachtet wurde, können die geschlechtsspezifischen Unterschiede nach i.m. Injektion durch die gluteale Fettdicke bei Frauen herrühren, die höher ist als bei Männern. HCG wird zu ca. 80% renal metabolisiert und hat eine scheinbare Eliminationshalbwertszeit von ca. 33 Stunden. Auf Grund der empfohlenen Dosierung und der oben genannten Eliminationshalbwertszeit muss nicht mit einer Akkumulation gerechnet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die existierenden präklinischen Daten geben keinen Hinweis auf spezielle Gefahren außer denen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat.

Eine Ampulle mit Lösungsmittel (1 ml) enthält Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Pulver wird unverzüglich nach dem Öffnen der Ampulle mit dem beigegepackten Lösungsmittel rekonstituiert.

Da die geöffnete Ampulle nicht mehr so verschlossen werden kann, dass die Sterilität des Inhalts garantiert werden kann, ist die Lösung sofort nach der Rekonstitution zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen mit Pulver entsprechend 5.000 I.E. hCG und

Ampullen mit 1 ml Lösungsmittel (0,9% Natriumchlorid) zur Herstellung einer Injektionslösung.

Predalon 5000 I.E. ist in Packungen mit:

1 Ampulle mit Pulver und 1 Ampulle mit Lösungsmittel,

Bündelpackungen mit 2 × (1 Ampulle mit Pulver und 1 Ampulle mit Lösungsmittel),

Bündelpackungen mit 3 × (1 Ampulle mit Pulver und 1 Ampulle mit Lösungsmittel) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb:
DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar

8. ZULASSUNGSNUMMER

6085048.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

FACH-9000101-0001

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt