

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche BREACTID 5000 I.E. enthält 5000 I.E. Choriongonadotropin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie

- 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.
- Pubertas tarda bei Jungen bei gleichzeitig vorhandenem hypogonadotropem Hypogonadismus.

Diagnostik

- Differentialdiagnose von Abdominalhoden und Anorchie.
- Zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Testes bei hypogonadotropem Hypogonadismus vor einer Stimulationstherapie.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

BREACTID 5000 I.E. ist zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Nach Auflösen des Pulvers im beiliegenden Lösungsmittel muss die Lösung sofort verwendet werden.

Gynäkologie

Die Behandlung von Frauen mit BREACTID 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 5000 I.E. oder 10.000 I.E. hCG (entsprechend 1 oder 2 Durchstechflaschen BREACTID 5000 I.E.). Die Anwendung soll 24 bis 48 Stunden nach Erreichen der optimalen Stimulation des Follikelwachstums erfolgen.

Wenn BREACTID 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 Einleitung der Pubertät bei Jungen mit Pubertas tarda 5000 I.E. hCG (entsprechend 1 Durchstechflasche BREACTID 5000 I.E.) wöchentlich über 3 Monate.

Zur Differenzialdiagnose bei Knaben mit Hodenhochstand bzw. Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Testes bei hypogonadotropem Hypogonadismus: einmalig

5000 I.E. hCG (entsprechend 1 Durchstechflasche BREACTID 5000 I.E.).

4.3 Gegenanzeigen

Allgemein

Überempfindlichkeit gegen humanes Choriongonadotropin oder einen der sonstigen Bestandteile von BREACTID 5000 I.E..

Gynäkologie

- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen
- Gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom
- extrauterine Schwangerschaft in den vorhergehenden 3 Monaten
- aktive thromboembolische Erkrankungen

BREACTID 5000 I.E. 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

BREACTID 5000 I.E. sollte nicht angewendet werden zur Ovulationsauslösung bei Patientinnen mit einer Überstimulation der Ovarien.

Pädiatrie und Andrologie

BREACTID 5000 I.E. darf nicht angewendet werden bei sexualhormon-abhängigen Tumoren und wenn bekannt ist, dass die Ursache für einen Hodenhochstand organisch bedingt ist (Leistenbruch, Operation im Leistenbereich und ektopter Hoden).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit BREACTID 5000 I.E. müssen die Ursachen für die Infertilität und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft genau abgeklärt sein. Insbesondere müssen die Patientinnen auf Erkrankungen anderer endokriner Organe (z. B. der Schilddrüse, Nebenniere, Hypophyse oder Hypothalamus) untersucht und entsprechend behandelt worden sein.

Bei Schwangerschaft nach Ovulationsinduktion ist das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften erhöht; nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion (ART) steht dieses Risiko in Relation zur Anzahl der transferierten Embryonen. Bei Frauen mit vorgeschädigten Eileitern besteht ein leicht erhöhtes Risiko einer Eileiterschwangerschaft.

Unerwünschte Stimulation 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. 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 einer OHSS und einer Mehrlingsschwangerschaft zu verringern. Bei anovulatorischen Patientinnen besteht ein erhöhtes Risiko für OHSS wenn Serumestradiolspiegel höher als 1500 pg/ml (5400 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 3000 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 5500 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 BREACTID 5000 I.E., die Anwendung des empfohlenen Behandlungsschemas und die sorgfältige Überwachung der Therapie vermindern die Häufigkeit von OHSS und Mehrlingsschwangerschaften.

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 Fehlgeburtsraten bei Frauen mit anderen Fertilitätsstörungen.

Frauen mit allgemein bekannten Risikofaktoren für Thrombosen, wie eine entsprechende persönliche oder familiäre Anamnese, starkes Übergewicht (Body Mass Index > 30 kg/m²) oder bekannte Thrombose- neigung, 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.

BREACTID 5000 I.E. ist nicht angezeigt zur Reduzierung des Körpergewichts. HCG hat keine Auswirkungen auf den Fettstoff-

wechsel, die Fettverteilung, den Appetit oder das Hungergefühl.

Bei der wiederholten Anwendung von Choriongonadotropin vor Abschluss des Skelettwachstums ist auf eine mögliche Akzeleration der Skelettreifung sowie einen eventuell frühzeitigen Epiphysenschluss zu achten.

BREACTID 5000 I.E. enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Lösungsmittel.

Die Anwendung von BREACTID 5000 I.E. kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von BREACTID 5000 I.E. als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher wurde keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet.

Nach der Anwendung von BREACTID 5000 I.E. 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

In Anbetracht der Indikationen darf BREACTID 5000 I.E. nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Mögliche Risiken zu einer Anwendung von hCG zur Ovulationsauslösung, ggf. nach Stimulation des Follikelwachstums, werden unter Punkt 4.4 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 BREACTID 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1000 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)

Siehe oben stehende Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
Endokrine Erkrankungen	Gynäkomastie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen	Diarrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen, Schmerzen an der Einstichstelle		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Elektrolyt- und Wassereinlagerungen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Mildes bis mäßiges OHSS	Schweres OHSS
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Akne vulgaris	

Größenzunahme des Penis mit Erektionsneigung als Folge der durch Induktion vermehrten Testosteronsekretion.

Gelegentlich bei Jungen leichte psychische Veränderungen, die denen der ersten Pubertätsphase ähneln und auf die Zeit der Therapie beschränkt sind.

Allergische Reaktionen, einschl. Quincke-Ödem und Urtikaria, wurden in Einzelfällen beobachtet.

Gelegentlich wurden Müdigkeit und Fieber nach BREACTID-Gabe beobachtet.

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass bei Frauen eine Überdosierung BREACTID 5000 I.E. ein ovarielles Überstimulationssyndrom auslösen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropine
 ATC-Code: G03GA01

Das humane Choriongonadotropin (hCG) ist ein Glykoprotein und stellt eine Assoziation zwischen einer alpha- und einer beta-Kette dar. hCG wird aus Urin von schwangeren Frauen gewonnen und ist nicht homogen. Auch hochgereinigte Präparate enthalten mehrere Fraktionen, die sich im Sialinsäuregehalt und in der biologischen Wirkung unterscheiden. Die Menge des hCG wird in Einheiten der biologischen Wirkung angegeben.

Die hormonelle Wirkung des Choriongonadotropins beruht auf der Fähigkeit, die Biosynthese der Sexualsteroiden in den Gonaden (Ovar und Testis) zu stimulieren. Die Wirkung von hCG entspricht der von hypophysärem Gonadotropin (LH). hCG besitzt jedoch eine wesentlich längere Halbwertszeit, was bei kumulativer Gabe zu einer verstärkten Wirkung führt.

In den Ovarien stimuliert hCG die Granulosa-, Theka- und Stroma- bzw. Lutealzellen insbesondere zur Produktion 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-Aktivator-Inhibitor). Die Verabreichung von 5000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG an Frauen mit reifen Follikeln (z. B. nach Stimulation mit HMG oder Clomifen) induziert etwa 36 Std. nach der intramuskulären Injektion eine Ovulation.

In den Leydig-Zellen stimuliert hCG die Produktion von Testosteron und anderen Sexualsteroiden wie Dihydrotestosteron, 17-OH-Progesteron und Estradiol. Die einmalige Gabe von 5000 I.E. hCG an Jungen und Männer steigert die Testosteronsekretion.

tion in einer biphasischen Weise mit einem ersten Maximum nach 2 bis 4 Std. und einem zweiten zwischen 48 und 72 Std. Das Maximum des Estradiols im Serum erscheint etwa 24 Std. nach der Verabreichung von hCG. Dieses Prinzip wird zur Differentialdiagnose des Kryptorchismus angewandt, um einen Abdominalhoden von einer Anorchie zu unterscheiden als auch zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Testes bei hypogonadotropem Hypogonadismus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

HCG wird parenteral durch intramuskuläre Injektion verabreicht. Der maximale Serumspiegel von HCG nach intramuskulärer Injektion stellt sich nach 4 bis 12 Stunden ein (abhängig von der Dosis) und sinkt anschließend mit einer Halbwertszeit von 29 bis 36 Std. ab. Aufgrund der langsamen Elimination kann HCG nach mehrmaligen (z. B. täglichen) intramuskulären Injektionen im Serum kumulieren.

HCG wird renal metabolisiert, wobei etwa 10 % bis 20 % in unveränderter Form im Urin erscheinen, während der Hauptanteil vermutlich als Beta-Core-Fragment ausgeschieden wird.

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

Pulver:
 Lactose, Natriumhydroxid 1 N
Lösungsmittel:
 Natriumchlorid, Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.
 Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.
 Die Injektionslösung muss sofort nach der Herstellung verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver:
 Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist in farblosen Durchstechflaschen abgefüllt.

Lösungsmittel:
 Das Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ist in farblosen 1 ml-Ampullen abgefüllt.

BREACTID 5000 I.E. ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
 Packung mit 3 Durchstechflaschen mit je 5000 I.E. Pulver und 3 Ampullen mit je 1 ml Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
 Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ferring GmbH
 Wittland 11
 D-24109 Kiel
Mitvertrieb
 Ferring Arzneimittel GmbH
 Fabrikstraße 7
 D-24103 Kiel
 Tel.: (0431)-58 52-0
 Fax: (0431)-58 52-74

8. ZULASSUNGSNUMMER

67816.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.03.2008

10. STAND DER INFORMATIONEN

Januar 2015

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse: info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt