Pregnyl 5000 I.E.-Trockenampullen mit Lösungsmittel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Pregnyl besteht aus gefriergetrocknetem Pulver und einem Lösungsmittel zur Rekonstitution für Injektionszwecke. Der Wirkstoff ist humanes Choriongonadotropin (HCG) aus dem Harn schwangerer Frauen und wirkt ähnlich wie das luteinisierende Hormon (LH).
1 Trockenampulle enthält 5000 I. E. HCG.
Sonstige Bestandteile: 3,7 mg Natrium.
Die 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

Bei der Frau

- Ovarielle Hyperstimulation zur Vorbereitung auf eine assistierte Reproduktion wie In-vitro Fertilisation (IVF), um die abschließende Follikelreifung und Luteinisierung nach Stimulation des Follikelwachstums auszulösen.
- Ovulationsauslösung und Luteinisierung bei anovulatorischen oder oligoovulatorischen Frauen nach Stimulation des Follikelwachstums.

Beim Mann

- Hypogonadotroper Hypogonadismus (auch in Fällen idiopathischer Dysspermie gibt es positive Reaktionen auf Gonadotropine).
- Pubertas tarda in Verbindung mit unzureichender gonadotroper Funktion der Hypophyse.
- Nicht anatomisch bedingter Kryptorchismus.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung bei der Frau

Die Therapie mit Pregnyl sollte nur von endokrinologisch erfahrenen Fachärzten durchgeführt werden.

- ***Ovulationsauslösung oder Vorbereitung der Follikelpunktion***
  Üblicherweise eine Injektion von 5000 bis 10000 I. E. nach Behandlung mit einem FSH enthaltenden Präparat.
  Die Behandlung soll 24 bis 48 Stunden nach Erreichen der optimalen Stimulation des Follikelwachstums erfolgen. Wird Pregnyl zur Ovulationsauslösung nach Stimulation des Follikelwachstums eingesetzt, sollte die Patientin am Tag der Injektion und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr haben.

Dosierung beim Mann und männlichen Kind

Es stehen für niedrige Dosierungen auch Pregnyl 1500 I. E. – Trockenampullen mit Lösungsmittel zur Verfügung.

- ***Hypogonadotroper Hypogonadismus***
  1000 bis 2000 I. E. Pregnyl zwei bis drei Mal pro Woche. Bei der Hauptindikation Sterilität kann zusätzlich zwei bis drei Mal pro Woche ein FSH enthaltendes Präparat verabreicht werden. Die Behandlung muss mindestens 3 Monate erfolgen, bevor eine Verbesserung der Spermatogenese zu erwarten ist. Während dieser Behandlung sollte die Testosteronersatztherapie ausgesetzt werden. Bei Therapieerfolg kann dieser in manchen Fällen durch alleinige Gabe von HCG erhalten bleiben.
- ***Pubertas tarda***
  1500 I. E. zwei bis drei Mal pro Woche für einen Zeitraum von zumindest 8 bis 12 Wochen.
- ***Kryptorchismus***
  Kinder von 6 Monaten bis 2 Jahren: 250 I. E. zwei Mal pro Woche für einen Zeitraum von 5 Wochen
  Kinder von 2 bis 6 Jahren: 500 bis 1000 I. E. zwei Mal pro Woche für einen Zeitraum von 5 Wochen
  Kinder über 6 Jahren: 1500 I. E. zwei Mal pro Woche für einen Zeitraum von 5 Wochen Bei Bedarf kann diese Behandlung wiederholt werden.

Art der Anwendung

Nach Zugabe des Lösungsmittels zur gefriergetrockneten Substanz muss die rekonstituierte Pregnyllösung sofort nach Zubereitung langsam intramuskulär verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige Tumore wie Ovarial-, Uterus- und

Mammakarzinom bei der Frau und Prostata- oder Mammakarzinom beim Mann
- Dysfunktion der Schilddrüse oder Nebennierenrinde
- Hypophysenhypertrophie, Hyperprolaktinämie, Hypophysen- oder Hypothalamustumore
- Akute Thrombophlebitis
- Primäre Hodeninsuffizienz mit Hypergonadotropie
- Hodenektopie, narbig fixierter Hoden
- Leistenbruch oder Verschluss des Leistenkanals
- Pubertas praecox
- Sterilität, die nicht anovulatorisch bedingt ist
- Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz
- Ovarialzysten oder –vergrößerungen
- Ungeklärte vaginale Blutungen
- Extrauterine Gravidität in den vorangegangenen 3 Monaten
- Missbildungen von Geschlechtsorganen, die eine Schwangerschaft nicht zulassen
- Uterusmyome, die eine Schwangerschaft nicht zulassen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Frau

- Nach Ovulationsinduktion mit Gonadotropinpräparaten ist die Wahrscheinlichkeit für Mehrlingsschwangerschaften erhöht.
- Da unfruchtbare Frauen, die sich der assistierten Reproduktionstechnik (ART), vor allem IVF, unterziehen, häufig Eileiterabnormalitäten aufweisen, kann es öfter zu ektopischen Schwangerschaften kommen. Aus diesem Grund sind Ultraschalluntersuchungen im Frühstadium zur Bestätigung der intrauterinen Schwangerschaft wichtig.
- Die Abortrate ist bei Frauen nach ART höher als üblich.
- Unbehandelte, nicht gonadale Endokrinopathien (z. B. Erkrankungen der Schilddrüse, der Nebennieren oder der Hypophyse) sollten ausgeschlossen werden.
- Die Häufigkeit von angeborenen Missbildungen nach assistierter Reproduktion (ART) kann etwas höher sein als bei der natürlichen Empfängnis. Das kann mit unterschiedlichen Bedingungen bei den Eltern (z. B. Alter der Mutter, Qualität der Spermien) und einer erhöhten Mehrlingsschwangerschaftsrate nach ART zusammenhängen. Es gibt bisher keine Hinweise, dass die Anwendung von Gonadotropinen während einer ART mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen verbunden ist.
- ***Unerwünschte ovarielle Hyperstimulation***
- Bei Behandlung der Sterilität aufgrund von Anovulation oder gestörter Follikelreifung kann die vorherige Verabreichung eines FSH enthaltenden Präparats zu unerwünschter Hyperstimulation der Ovarien führen. Aus diesem Grund soll vor und in regelmäßigen Abständen während der FSH Behandlung das Follikelwachstum per Ultraschall festgestellt und der Estradiolwert bestimmt werden. Die Estradiolwerte können sehr schnell ansteigen, z. B. kann sich der Wert zwei oder drei Tage hintereinander pro Tag verdoppeln und dadurch extrem hohe Spiegel erreichen. Eine unerwünschte ovarielle Hyperstimulation kann durch Ultraschalluntersuchung festgestellt werden. Falls diese Diagnose gestellt wird (aber nicht Teil der Vorbereitung für eine IVF/ET, GIFT oder ICSI Behandlung ist), muss die Verabreichung des FSH enthaltenden Präparats sofort abgebrochen werden. In diesem Fall sollte eine Schwangerschaft vermieden werden. Pregnyl darf nicht verabreicht werden, da die Gabe eines LH aktiven Gonadotropins in diesem Stadium abgesehen von multiplen Ovulationen zum ovariellen Hyperstimulations-syndrom (OHSS) führen kann. Dieser Warnhinweis ist besonders für Patienten mit polyzystischem Ovarialsyndrom wichtig. Symptome einer schwachen ovariellen Hyperstimulation sind gastrointestinale Beschwerden (Schmerzen, Übelkeit, Diarrhoe), schmerzhafte Brüste und geringe bis mäßige Vergrößerung der Ovarien und Ovarialzysten. Im Zusammenhang mit einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom wurde über vorübergehende Veränderung der Leberfunktionswerte berichtet, die auf Leberfunktionsstörungen hindeuten und mit morphologischen Veränderungen der Leberbiopsie einhergehen können. In seltenen Fällen kommt es zu einem schweren ovariellen Hyperstimulationssyndrom, das lebensbedrohlich sein kann und durch große Ovarialzysten (nahe am Zerplatzen), Aszites, Gewichtszunahme, in vielen Fällen Hydrothorax und gelegentlich thromboembolische Ereignisse gekennzeichnet ist.
- Frauen mit allgemein bekannten Risikofaktoren für Thrombosen wie persönliche oder Familienanamnese, Adipositas (BMI >30 kg/m^2) oder Thrombophilie können während oder nach der Behandlung mit Gonadotropinen ein höheres Risiko für venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse haben. Bei diesen Frauen muss der Nutzen der IVF Behandlung gegen die Risiken abgewogen werden. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die

Schwangerschaft selbst ein erhöhtes Thromboserisiko birgt.

- Pregnyl sollte nicht zur Gewichtsabnahme angewendet werden. HCG hat keine Wirkung auf den Fettstoffwechsel, die Fettverteilung oder den Appetit.

Beim Mann

Die Behandlung mit HCG führt zur erhöhten Androgenproduktion.

- Patienten mit latenten oder bestehenden Herzerkrankungen, Nierendysfunktion, hohem Blutdruck, Epilepsie oder Migräne (bestehend oder anamnestisch) sollten medizinisch engmaschig überwacht werden, da es durch die erhöhte Androgenproduktion gelegentlich zu einer Verschlechterung oder einem Wiederauftreten dieser Krankheiten kommen kann.
- Bei präpubertären Knaben sollte HCG vorsichtig angewendet werden, um einen vorzeitigen Epiphysenschluss oder eine frühzeitige sexuelle Entwicklung zu vermeiden. Die Entwicklung der Knochenreifung sollte regelmäßig verfolgt werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Injektion, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Es können daher Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

Folgende Laboruntersuchungen können falsche Werte liefern:

- Falsch positiver immunologischer Nachweis von endogenem HCG bis zu 10 Tage nach Applikation (falsch positiver Schwangerschaftstest).
- Harnspiegelmessungen der Steroidhormone.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Pregnyl darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Soweit bekannt, hat dieses Arzneimittel keine Auswirkungen auf Wachsamkeit und Konzentrationsfähigkeit.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Bevorzugte Termini laut MedDRA***
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Hautausschläge Akne
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabreichungsort	Müdigkeit Ödeme (bei hohen Dosen durch androgenbedingte Salz- und Wasserretention) Lokale Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Einstichstelle wie blaue Flecken, Schmerz, Rötung, Schwellung und Juckreiz können auftreten. In seltenen Fällen generalisierter Hautausschlag oder Fieber.
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung
Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums	Hydrothorax als Komplikation eines schweren OHSS
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock: kann generell nicht ausgeschlossen werden (Peptidhormon), ist aber unter HCG Behandlung noch nicht aufgetreten. Anaphylaktoide Reaktion: anaphylaktoide Reaktionen mit Schweiß-ausbruch, Atemfrequenzsteigerung und Blutdruckabfall wurden in Einzelfällen beobachtet. Allergische Reaktionen (gelegentlich).
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gefahr der ovariellen Hyperstimulation bei Stimulationstherapie der Ovarien (im Extremfall ist eine Ruptur der Ovarien möglich). Bei Auftreten von Bauchschmerzen, Vergrößerung der Ovarien, mehreren Follikeln über 20 mm Durchmesser oder Serumestradiol-spiegeln über 800 pg/ml ist die Behandlung abzubrechen. Daher sind tägliche Estradiolspiegelmessungen und regelmäßige Ultra-schallkontrollen der Follikel notwendig. Vorübergehende Vergrößerung von Penis und Hoden, Zunahme der Schambehaarung, Erektionen und

	Wachstumsschub durch die vermehrte Bildung männlicher Hormone, wobei eine übermäßige Gonadenentwicklung durch regelmäßige endokrinologische und klinische Kontrollen zu verhindern ist.
Untersuchungen	Abnormaler Antikörpertest: nach Langzeittherapie kann es durch die Antikörperbildung zum Nachlassen der Hormonwirkung kommen. Gewichtszunahme als charakteristisches Merkmal eines schwerem OHSS

Bei der Frau wurden in seltenen Fällen Thromboembolien mit einer FSH/HCG Therapie in Zusammenhang gebracht. Beim Mann kann eine HCG Therapie in einzelnen Fällen zu Gynäkomastie führen.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5, 1200 Wien,
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
http://www.basg.gv.at/ anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die akute Toxizität urinärer Gonadotropinpräparate ist sehr niedrig. . Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Es besteht jedoch die Möglichkeit; bei Überdosierung ein ovarielles Überstimulationssyndrom auszulösen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropine.
ATC-Code: G03G A01.
Pregnyl enthält HCG, das LH ähnliche Wirksamkeit besitzt. LH ist für Wachstum und Reifung gesunder weiblicher und männlicher Keimzellen sowie für die gonadale Sexualsteroidproduktion unbedingt erforderlich.

Bei der Frau

Pregnyl wird als Ersatz für den endogen bedingten LH Anstieg in der Zyklusmitte zur Induktion der letzten Phase der Follikelreifung, die zur Ovulation führt, verabreicht.
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-Aktivator-Inhibitor). Die Anwendung von 5000 bis 10 000 I. E. HCG bei Frauen mit reifen Follikeln induziert etwa 36 Stunden nach der Injektion eine Ovulation.

Beim Mann

Pregnyl wird zur Stimulation der Leydig-Zellen zur Testosteronproduktion gegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

HCG ist oral unwirksam. Maximale HCG Plasmaspiegel werden beim Mann nach etwa 6 bis 16 Stunden nach Einmalgabe von HCG intramuskulär erreicht, bei Frauen nach etwa 20 Stunden. Obwohl es von Patient zu Patient große Unterschiede gibt, können die geschlechtsspezifischen Unterschiede nach intramuskulärer Verabreichung auf die Dicke der glutealen Fettschicht bei Frauen zurückzuführen sein, welche größer ist als bei Männern. Zu etwa 80% wird HCG vor allem in den Nieren metabolisiert. Aufgrund der empfohlenen Dosierung und Eliminationshalbwertzeit ist keine Akkumulation zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die begrenzt 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

Die Trockensubstanz enthält
Mannitol

Natriumdihydrogenphosphat
Natriummonohydrogenphosphat und Carmellose Natrium
Das Lösungsmittel enthält Natriumchlorid (9 mg) und Wasser für Injektionszwecke (1 ml).

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 15°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es handelt sich um OPC Weißglasampullen (Type I Ph. Eur.).

Packungsgrößen:

1 Packung mit 1 Trockenampulle und 1 Lösungsmittelampulle zu 1 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Trockensubstanz wird durch Zusatz des Lösungsmittels für Injektionszwecke rekonstituiert. Da eine geöffnete Ampulle nicht mehr so gut versiegelt werden kann, dass die Sterilität des Inhalts gewährleistet ist, muss die Lösung unmittelbar nach Rekonstitution verwendet werden.
Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

8. Zulassungsnummer

5.989

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. März 1984 / 16. Februar 2012

10. Stand der Information

Mai 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.