

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Profact® pro injectione
1,05 mg/ml
Injektionslösung

Profact® nasal
0,105 mg/Sprühstoß
Nasenspray, Lösung

Wirkstoff: Buserelinacetat (1 : 1)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Profact pro injectione

1 ml Injektionslösung enthält 1,05 mg Buserelinacetat (1 : 1), entsprechend 1,0 mg Buserelin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natrium und 10 mg Benzylalkohol pro ml (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Profact nasal

Ein Sprühstoß (entsprechend 100 mg Nasenspray, Lösung) enthält 0,105 mg Buserelinacetat (1 : 1), entsprechend 0,1 mg Buserelin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Benzalkoniumchlorid (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Profact pro injectione

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

Profact nasal

Nasenspray, Lösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Profact pro injectione

Profact pro injectione wird bei Erwachsenen zur Einleitung der hormonsuppressiven Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms eingesetzt. Eine Weiterführung der Therapie sollte mit Profact nasal erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Profact nasal

Profact nasal wird bei Erwachsenen zur hormonsuppressiven Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms eingesetzt.

Profact pro injectione sowie Profact nasal sind jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Profact pro injectione

Dosierung

Profact pro injectione dient zur Einleitung der hormonsuppressiven Behandlung. Die Tagesdosis von Profact pro injectione beträgt – unabhängig vom Körpergewicht – 1,5 mg Buserelin (entsprechend 1,5 ml Profact pro injectione).

Die Tagesdosis wird in drei Einzeldosen von je 0,5 ml Profact pro injectione verabreicht. Es ist sehr wichtig, annähernd gleiche Zeitabstände zwischen den einzelnen Gaben einzuhalten. Die Patienten müssen auf die gewissenhafte Einhaltung dieser Intervalle hingewiesen werden.

Art der Anwendung

Profact pro injectione wird subkutan verabreicht.

Profact pro injectione sollte über einen Zeitraum von 7 Tagen verabreicht werden. Ab dem 8. Behandlungstag sollte die Behandlung mit Profact nasal fortgesetzt werden.

Profact nasal

Dosierung

Profact nasal dient zur Langzeitbehandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms, nachdem eine 7-tägige Therapieeinleitung mit Profact pro injectione erfolgte.

Die Tagesdosis von Profact nasal beträgt – unabhängig vom Körpergewicht – 1,2 mg Buserelin (entsprechend 12 Sprühstößen Profact nasal zu je 0,1 mg Buserelin).

Die Tagesdosis von Profact nasal wird verabreicht, indem 6-mal täglich 2 Sprühstöße (je ein Sprühstoß in jedes Nasenloch) in gleichen Zeitabständen über den Tag verteilt gegeben werden.

Es ist sehr wichtig, annähernd gleiche Zeitabstände zwischen den einzelnen Gaben einzuhalten. Die Patienten müssen diese Intervalle gewissenhaft einhalten.

Art der Anwendung

Profact nasal ist mit der beigegepackten Dosierpumpe anzuwenden und wird durch Einsprühen in die Nase verabreicht.

Hinweis zur Handhabung von Profact nasal

1. Zuerst wird der Schraubverschluss von der Glasflasche entfernt.
2. Die Dosierpumpe wird anschließend aus dem Kunststoffbehälter entnommen, und die beiden Schutzkappen – weiß und farblos – werden abgezogen.
3. Danach wird die Dosierpumpe auf die Glasflasche geschraubt.
4. Vor der ersten Anwendung muss etwa 10-mal kräftig gepumpt werden, damit das System gefüllt ist und ein gleichmäßiger Nebel austritt. Dabei wird die Flasche senkrecht gehalten.
5. Die Lösung wird bei leicht vornübergebeugtem Kopf in die Nase eingesprüht. Die Flasche ist dabei senkrecht zu halten. Vor der Anwendung ist, falls nötig, die Nase zu schnäuzen.
6. Nach der Anwendung bleibt die Dosierpumpe immer auf der Glasflasche und wird mit der Schutzkappe verschlossen.

Nur vor der ersten Anwendung Probe pumpen, danach nicht mehr. Weiteres Probe-sprühen würde zum vorzeitigen Verbrauch des Flascheninhalts führen.

Bei korrekter Anwendung erfolgt auch bei Schnupfen eine zuverlässige Aufnahme des Wirkstoffs über die Nasenschleimhaut. Vorsichtshalber wird empfohlen, bei Schnupfen vor dem Sprühen die Nase kräftig zu schnäuzen.

Antiandrogen-Zusatztherapie

Es wird empfohlen, als Zusatztherapie etwa 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit Buserelin mit der Gabe eines Antiandrogens zu beginnen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Profact pro injectione sowie Profact nasal sollten nicht bei Kindern angewendet werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Profact pro injectione sowie Profact nasal bei Kindern wurden nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, LHRH-Analoga oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, als Zusatztherapie etwa 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit der Gabe eines Antiandrogens zu beginnen. Diese Zusatzmedikation muss über 3–4 Wochen parallel zur Behandlung mit Buserelin beibehalten werden. Nach diesem Zeitraum sind die Testosteronspiegel, als Reaktion auf Buserelin, gewöhnlich in den gewünschten Bereich gesunken.

Bei Patienten mit bekannten Metastasen, z. B. der Wirbelsäule, ist eine antiandrogene Zusatztherapie unerlässlich, um zu verhindern, dass es zu Beginn der Behandlung durch eine vorübergehende Aktivierung des Tumors und seiner Metastasen zu Komplikationen bis hin zur spinalen Kompression mit Paralysen kommt (siehe auch Abschnitt 4.8).

Die Reaktion auf die Buserelin-Therapie kann durch Messung der Serumkonzentrationen von prostataspezifischem Antigen (PSA) und Testosteron kontrolliert werden. Die Testosteronkonzentration steigt bei Behandlungsbeginn erst an und sinkt dann während eines Zeitraumes von zwei Wochen ab. Nach 2–4 Wochen sind die Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau gesunken. Treten trotz ausreichender Testosteronunterdrückung keine klinische Besserung oder Veränderungen von PSA auf, so deutet dies auf eine Hormonunempfindlichkeit des Tumors hin.

Patienten mit bekannten Metastasen der Wirbelsäule sowie Patienten mit einem Risiko neurologischer Komplikationen oder Harnsperre sollten während der ersten Behandlungswochen engmaschig überwacht werden, wenn zu Therapiebeginn nicht gleichzeitig Antiandrogene gegeben werden.

Veröffentlichte epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Analoga und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (wie Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod und Schlaganfall) und Diabetes mellitus hin. Diese Risiken sollten vor Beginn und während der Behandlung bewertet und die Patienten sollten überwacht und entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit Hypertonie werden regelmäßige Blutdruckkontrollen empfohlen (Gefahr einer Verschlechterung des Blutdruckniveaus).

QT-Verlängerung

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. Risikofaktoren für QT-Verlängerungen und bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de pointes durch den Arzt vor der Anwendung von Profact pro injectione sowie Profact nasal abgewogen werden.

Bei einigen Patienten, die mit GnRH-Analoga behandelt werden, ist eine Änderung der Glukosetoleranz zu beobachten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Diabetikern wird eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerspiegel empfohlen (Gefahr einer Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung).

Aufgrund der Testosteronunterdrückung kann die Behandlung mit GnRH-Analoga das Risiko für Anämien erhöhen. Patienten sollten im Hinblick auf dieses Risiko untersucht und entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von LHRH-Analoga kann zu einer Abnahme der Knochendichte und zu einer Osteoporose sowie zu einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche führen (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Osteoporose, wie z. B. chronischer Alkoholmissbrauch, Rauchen, Langzeittherapie mit Antikonvulsiva oder Kortikosteroiden oder Osteoporose in der Familienanamnese, erforderlich. Es wird empfohlen, die Knochendichte regelmäßig zu kontrollieren (BMD) und vorsorgliche Maßnahmen während der Therapie durchzuführen, um Osteopenie/Osteoporose zu verhindern.

Bei Patienten, die mit GnRH-Agonisten wie Buserelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Depression (die schwer sein kann). Die Patienten sollten darüber aufgeklärt und entsprechend behandelt werden, wenn Symptome auftreten. Patienten, die an Depressionen litten oder leiden, müssen sorgfältig überwacht und nötigenfalls behandelt werden (Gefahr des Wiederauftretens oder einer Verschlechterung der Depression).

Die Anwendung von Profact pro injectione und Profact nasal kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Profact pro injectione und Profact nasal als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Zusätzlich für Profact pro injectione

Profact pro injectione enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Zusätzlich für Profact nasal

Das in Profact nasal enthaltene Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid) kann, insbesondere bei längerer Anwendung,

eine Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen. Besteht ein Verdacht auf eine derartige Reaktion (anhaltend verstopfte Nase), sollte – soweit möglich – ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff verwendet werden. Stehen solche Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoffe nicht zur Verfügung, so ist eine andere Darreichungsform in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine besonderen Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Während der Behandlung mit Buserelin könnte die Wirkung von Antidiabetika abgeschwächt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Profact pro injectione sowie Profact nasal mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die Torsade de pointes hervorrufen können wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund der Indikation dürfen Profact pro injectione sowie Profact nasal nicht bei Frauen 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. Bestimmte unerwünschte Wirkungen (z. B. Schwindel) können die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen beeinträchtigen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen oder in ähnlichen Situationen), ein Risiko darstellen. Deshalb sollten die Patienten vor den möglichen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Auftreten dieser Nebenwirkung gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zu Beginn der Behandlung kommt es gewöhnlich zu einem kurzzeitigen Anstieg des Serum-Testosteronspiegels, was zu einer

vorübergehenden Aktivierung des Tumorgeschehens führen kann mit Folgeerscheinungen wie:

- Auftreten oder Verstärkung von Knochenschmerzen bei Patienten mit Metastasen,
- neurologische Ausfallerscheinungen aufgrund erhöhten Drucks durch den Tumor mit z. B. Muskelschwäche in den Beinen,
- erschwertes Urinieren, Hydronephrose oder Lymphstau,
- Thrombose mit Lungenembolie.

Diese Erscheinungen können weitgehend vermieden werden, wenn in der Anfangsphase der Buserelin-Behandlung gleichzeitig ein Antiandrogen gegeben wird (siehe auch Abschnitt 4.4).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen):

Sehr selten: Unter der Behandlung mit LHRH-Analoga wie Buserelin wurden Hypophysenadenome beschrieben. Sogar bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiandrogen sehr selten leichte, vorübergehende Zunahme von Tumorschmerzen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Thrombopenie, Leukopenie.

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautrötung, Juckreiz, Hautausschläge (einschließlich Urtikaria).

Selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen mit Bronchospasmus und allergischem Asthma mit Atemnot sowie in Einzelfällen anaphylaktischer/anaphylaktoider Schock.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr selten: verstärkter Durst, veränderter Appetit, Reduktion der Glukosetoleranz (kann bei Diabetikern zu einer Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung führen).

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Libidoverlust, Stimmungsschwankungen und Depressionen (Langzeitanwendung).

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen und Depressionen (Kurzzeitanwendung).

Selten: Nervosität, emotionale Labilität, Angstgefühle.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Benommenheit, Schwindel.

Selten: Schlafstörungen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen.

In Einzelfällen wurden bei anderen Darreichungsformen von Buserelin Parästhesien beobachtet.

Augenerkrankungen:

Sehr selten: Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) und Druckgefühl hinter den Augen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Sehr selten: Tinnitus, Hörstörungen.

Herzkrankungen:

Selten: Herzklopfen.

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit: QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gefäß Erkrankungen:

Häufig: Hitzewallungen.

Selten: Verschlechterung des Blutdruckniveaus bei Patienten mit Bluthochdruck.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Verstopfung.

Selten: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Zu- oder Abnahme der Kopf- und Körperbehaarung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr selten: Beschwerden und Schmerzen des Bewegungsapparates.

Die Anwendung von LHRH-Analoga kann zu einer Abnahme der Knochendichte und zu einer Osteoporose sowie zu einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche führen. Das Risiko von Frakturen am Skelettsystem steigt mit zunehmender Therapiedauer.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufig: Verlust der Potenz, Hodenatrophie. Gelegentlich: Gynäkomastie (schmerzfrei).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Ödeme (schwach ausgeprägt) an den Knöcheln und Unterschenkeln, Müdigkeit.

Sehr selten: Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

Untersuchungen:

Gelegentlich: Erhöhung von Serum-Leberenzymwerten (z. B. Transaminasen), Gewichtszunahme oder -abnahme.

Selten: Veränderungen der Blutfettwerte, Erhöhung des Serum-Bilirubinwertes.

Die meisten der oben genannten Nebenwirkungen sind direkt oder indirekt eine Folge der Testosteronunterdrückung durch Buserelin (Androgenmangel-Symptome).

Pharmakoepidemiologische Daten deuten darauf hin, dass der Entzug von Androgenen das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus und Anämie (Häufigkeit nicht bekannt) erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzlich für Profact pro injectione

Schmerzen und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sind möglich. Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Zusätzlich für Profact nasal

Aufgrund der Anwendung in der Nase kann es zu einer Reizung der Schleimhaut im Nasen-Rachen-Raum kommen. Dies kann häufig zu Nasenbluten und Heiserkeit sowie Geruchs- und Geschmacksstörungen führen. Gelegentlich können Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Benzalkoniumchlorid auftreten.

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

Symptome

Es wurde keine Intoxikation oder Überdosierung mit Buserelin beobachtet. Die möglichen Symptome einer Überdosierung von Buserelin sind erwartungsgemäß ähnlich wie die Nebenwirkungen, die bei normaler Anwendung auftreten können wie Schwäche, Kopfschmerzen, Nervosität, Hitzewallungen, Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Ödeme an den unteren Extremitäten und Mastodynie sowie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.8).

Therapiemaßnahmen

Falls die Behandlung einer Überdosierung erforderlich ist, sollte sie sich an den Symptomen orientieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code: L02AE01.

Wirkmechanismus

Buserelin ist ein hochaktives Analogon des natürlichen Gonadotropin-Releasing-Hormons (Gonadorelin; GnRH, LHRH). Der pharmakologische Effekt von Buserelin besteht initial in einer Stimulierung der Gonadotropinfreisetzung und der Testosteronsekretion. Danach folgt eine fortschreitende Abnahme von Testosteron bis in den Bereich einer Kastration.

Während die Gonadotropinfreisetzung unter der weiteren Behandlung mit Buserelin gehemmt wird, wird die Sekretion der anderen hypophysären Hormone (Wachstumshormon, Prolaktin, ACTH, TSH) nicht direkt beeinflusst. Die Sekretion der Nebennierensteroiden bleibt unverändert.

Hinsichtlich des Ausschaltens der Testosteronstimulierung von Tumorgewebe ist Buserelin der Orchiektomie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms gleichwertig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Buserelin ist wasserlöslich und wird bei subkutaner Injektion zuverlässig resorbiert. Bei ordnungsgemäßer nasaler Anwendung wird es durch die Nasenschleimhaut resorbiert, sodass ausreichend hohe Plasmaspiegel gewährleistet sind. Auch nach induzierter Histaminrhinitis bei Probanden war die biologische Wirksamkeit von Buserelin nicht beeinträchtigt.

Buserelin zirkuliert im Serum vorwiegend in intakter, aktiver Form. Die Proteinbindung beträgt etwa 15 %. Nach präklinischen Daten reichert sich Buserelin vorzugsweise in Leber und Nieren sowie im Hypophysenvorderlappen – dem biologischen Zielorgan – an.

Biotransformation

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Buserelin durch Peptidasen (Pyroglutamylpeptidase und chymotrypsinartige Endopeptidasen) in der Leber und in den Nieren inaktiviert wird. In der Hypophyse wird rezeptorgelinktes Buserelin durch membranständige Enzyme inaktiviert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach intravenöser Applikation etwa 50 bis 80 Minuten, nach subkutaner Gabe 80 Minuten und nach intranasaler Anwendung etwa 1 bis 2 Stunden.

Buserelin und seine inaktiven Metaboliten werden über die Nieren und – wie Tierversuche zeigen – auch über die Galle ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

Die nasale Resorption von Buserelin aus der Buserelin-Nasallösung beträgt 1–3 %. Nach subkutaner Injektion von 200 µg ist Buserelin zu 70 % bioverfügbar, bei oraler Anwendung ist Buserelin dagegen unwirksam.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeitstudien zur Pharmakologie und Toxikologie an Ratten, Hunden und Affen fanden sich keine Hinweise für eine Toxizität oder histopathologische Veränderungen. Die endokrinen Wirkungen waren auf die Gonaden beschränkt.

Während der Langzeitbehandlung wurden bei Ratten, nicht jedoch bei Hunden und Affen, Hypophysenadenome beobachtet.

Die lokale Verträglichkeit von Buserelin in wässrigen Lösungen nach Injektion oder Applikation auf die Schleimhäute ist hervorragend.

Buserelin hat keine embryotoxische oder teratogene Wirkung. In keiner Tierstudie wurden für den Menschen relevante maternale Toxizität oder fetotoxische Wirkungen beobachtet.

Buserelin zeigte in keiner der durchgeführten Studien ein mutagenes oder karzinogenes Potenzial.

Bei Tieren und Menschen wurde auch bei Langzeitbehandlung keine Antikörperbildung gegen Buserelin beobachtet.

Zusätzlich für Profact nasal

Es gibt Hinweise aus präklinischen Untersuchungen, dass Benzalkoniumchlorid konzentrations- und zeitabhängig einen hemmenden Effekt auf die Zilienmotilität bis hin zum irreversiblen Stillstand sowie histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut auslösen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Profact pro injectione

Benzylalkohol als Konservierungsmittel (10 mg pro 1 ml Injektionslösung), Natrium-dihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

Profact nasal

Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat
2 H₂O, Natriumchlorid, Benzalkoniumchlorid,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Profact pro injektionen

2 Jahre.

Profact nasal

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**
Profact pro injektionen

Zwischen 2 °C und 25 °C lagern. Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Zeitpunkt der Erstentnahme sollte auf dem Flaschenetikett vermerkt werden. Angebrochene Durchstechflaschen sollen nicht länger als 14 Tage aufbewahrt werden. Reste von Profact pro injektionen sollen danach nicht mehr angewendet werden. Die Aufbewahrung der angebrochenen Durchstechflasche kann bei Raumtemperatur erfolgen.

Profact nasal

Zwischen 2 °C und 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die angebrochene Flasche kann 5 Wochen aufbewahrt werden. Reste von Profact nasal sollen danach nicht mehr angewendet werden. Die Aufbewahrung der angebrochenen Flasche kann bei Raumtemperatur, aber vor direkter Wärmeeinwirkung geschützt, erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Profact pro injektionen

Durchstechflasche mit 5,5 ml Injektionslösung.

1 Packung enthält 2 Durchstechflaschen zu je 5,5 ml Injektionslösung.

Profact nasal

Flasche mit 10 g Nasenspray, Lösung zum Einsprühen in die Nase und Dosierpumpe; erhältlich als Packung mit 4 Flaschen zu je 10 g Nasenspray, Lösung, und 4 Dosierpumpen.

Klinikpackung mit 1 Flasche (10 g Nasenspray, Lösung, und 1 Dosierpumpe).

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGNUMMERN
Profact pro injektionen

4738.00.00

Profact nasal

4739.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**
Profact pro injektionen

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. August 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2005

Profact nasal

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. August 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Jeder Flasche Profact nasal ist eine Dosierpumpe beigegepackt.

 0123



Hersteller:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min
(Mobilfunk).