

204/03.10.06

Merrill

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 900 IU/1.08 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон съдържа нетна обща доза от 900 IU рекомбинантен фоликуло-стимулиращ хормон (ФСХ) в 1.08 ml воден разтвор. Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (*follitropin beta*), произведен чрез генно-инженерство в клетъчна линия от яйчник на Китайски хамстер (ЯКХ) в концентрация от 833 IU/ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 83.3 микрограма протеин / ml (специфичната *in vivo* бионаличност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Прозрачен и безцветен разтвор.

В патрони, предназначен за употреба заедно с писалка за инжектиране.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания***При жени:*

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични индикации:

- Ановулация (включително овариална поликистоза) при жени, които не се влияят от лечение с кломифен цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на програмите за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (ОИВ/ЕТ), интрафалопиев трансфер на гаметни (ИФТГ) и интра-цитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При мъже:

- Увредена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар – специалист по лечение на безплодие.

Дозировка*Дозирание при жени*

Съществуват значителни интер- и интра-индивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвуково наблюдение и измерване на естрадиоловите нива.

При употребата на писалка за инжектиране трябва да се осъзнае че писалката е прецизно устройство което точно доставя дозата на която е нагласено. Показано е че средно 18% по – голямо количество ФСХ се прилага с писалката в сравнение със стандартна спринцовка. Това може да е от особено практическо значение при преминаването между писалка за инжектиране и стандартна спринцовка.



един цикъл на лечение. Особено преминаването от спринцовка на писалката, може да има нужда от малки корекции на дозата за предотвратяване поставянето на твърде висока доза.

При сравнителните клинични проучвания направени с Puregon и уринарни гонадотропини се установи че Puregon показва по-голяма ефективност по отношение на понижаване на общата доза за лечение и съкращаване на периода, необходим за достигане на пре-овулаторни условия. Поради това е по-оправдано да се приложи Puregon в доза, която е по-ниска от дозата на уринарните гонадотропини, не само за да се оптимизира фоликуларното развитие, но и да се сведе до минимум риска от нежелана овариална хиперстимулация.

Клиничния опит с Puregon е базиран на три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от *in-vitro* оплождането показва, че успеваемостта е постоянна за първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава докато адекватно фоликуларно нарастване или промяна в нивата на плазмения естрадиол не покажат, че е настъпил адекватен фармакодинамичен отговор. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100 % се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза, тя остава постоянна до достигане на преовулаторно състояние. То настъпва когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиола достигнат 300-900 picograms/ml (1000-1300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионален гонадотропин.

Ако броя на фоликулите е твърде висок или нивата на естрадиола се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големината на фоликула над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество пре-овулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност – предотвратено.

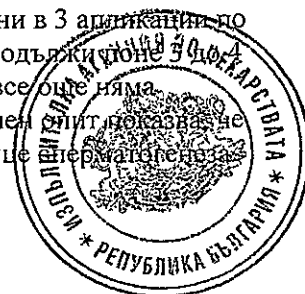
- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне за четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че е възможно лечението да продължи и по-дълго. Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за достигането на адекватен овариален отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалния отговор се проследява посредством ехографски наблюдения и измерване на плазмените нива на естрадиола. Когато ехографското изследване установи наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице съответстващо повишение в нивата на естрадиола (300-400 picograms/ml /1000-1300 pmol/l/, за всеки фоликул с диаметър по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 приложения по 150 IU, съвместно с човешки хорион-гонадотропин (чХГ). Лечението трябва да продължи поне 3 месеца преди да настъпи подобрене на сперматогенезата. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече преди да е налице подобрене на сперматогенезата.



Puregon няма подходящи показания за употреба при деца.

Начин на приложение

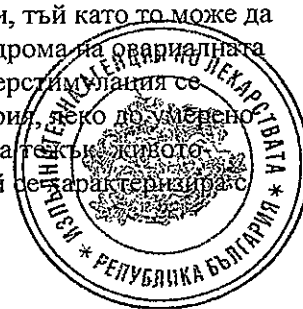
Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen и трябва да се прилага подкожно. Местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Използването на инжектиращата писалка на Puregon може да бъде осъществявано от самата пациентка, при условие че е получила подходящи инструкции от лекар.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Влагалищно кървене с неустановен произход.
- Первична овариална недостатъчност.
- Овариални кисти или увеличени яйчници, извън рамките на Поликистозната Болест на Яйчниците.
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.
- Первична тестикуларна недостатъчност.

4.5 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Наличието на неконтролирани негонадни ендокринопатии (а именно от тиреоиден, адренален или хипофизарен произход) трябва да бъде изключено.
- При бременности възникнали след индукция на овулацията чрез лечение с гонадотропини съществува по-висок риск от многоплодна бременност. Точната доза ФСХ би предотвратила развитието на множество фоликули. Множествената гестация, особено от висок клас, носи увеличен риск от неблагоприятен изход както за майката, така и за детето в перинаталния период. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за потенциалния риск от многоплодна бременност преди започване на лечението.
- Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под наблюдение на медицинско лице.
- Тъй като жените, които се лекуват в рамките на програмите за асистирана репродукция, най-често имат структурни нарушения във фалопиевите тръби, това повишава риска от ектопична бременност. От особено значение тогава е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.
- Честотата на спонтанните аборти при жените, които са забременели в рамките на програмите за асистирана репродукция е по-висока отколкото в останалата популация.
- Инцидентите на вродени малформации след Асистирани Репродуктивни Технологии (АРТ) може да са малко повече отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодна бременност.
- Нежелана овариална хиперстимулация: преди началото, и на равномерни интервали по време на лечението са необходими ултразвуков контрол върху развитието на фоликулите, и определянето на нивото на естрадиола. Освен развитие на голям брой фоликули може да бъде отчетено рязко и стръмно покачване на нивата на естрадиола, т.е. повече от двукратно дневно увеличение за два или три последователни дни, при което те могат да достигнат извънредно високи стойности. Диагнозата на овариална хиперстимулация се потвърждава ехографски. Ако тази нежелана овариална хиперстимулация настъпи (т.е. тя не е част от програмата за асистирана репродукция), прилагането на Puregon трябва да се преустанови. В този случай забременяването трябва да се избегне, а прилагането на чХГ да се отмени, тъй като то може да стане причина както за множествена овулация, така и за развитие на синдрома на овариалната хиперстимулация (СОХС). Леките форми на синдрома на овариална хиперстимулация се проявяват със следните клинични симптоми: коремна болка, гадене, диария, леко до умерено увеличение на яйчниците и наличие на овариални кисти. Възникването на тежък вариант застрашаващ синдром на овариална хиперстимулация е много рядко. Той се характеризира с



наличие на големи овариални кисти, които са склонни към руптура, асцит, чест признак е и хидроторакса и повишаването на тегло. Има съобщения, че макар и много рядко могат да настъпят тромбемболични процеси асоциирани със СОХС.

- Има данни за овариални и такива на репродуктивната система неоплазми, двата вида доброкачествени и малигнени при жени, които са били подложени на режим с многократно прилагане на медикаменти за лечение на стерилитет. Все още не е установено, дали или не лечението с гонадотропини увеличава основния риск за тези тумори при нефертилни жени.
- Жени с наличие на общоприети рискови фактори за тромбоза, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване (*Body mass Index* > 30 kg/m²) или тромбофилия, може да имат повишен риск от развитие на венозни или артериални тромбемболични прояви по време на лечението с гонадотропини.. При тези жени предимствата на IVF програмите трябва да се съпоставят спрямо възможните рискове. Трябва да се отбележи, че и самата бременност се асоциира с повишен риск от тромбемболия.
- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомицин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.
- Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикуларна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираната терапия с Puregon и човешки хорион-гонадотропин (чХГ).
- При мъже се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението, за оценка на ефекта.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифен цитрат може да усили фоликуларния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликуларен отговор.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на Puregon по време на бременност. Не са установени тератогенни ефекти след контролирана овариална хиперстимулация при клиничната употреба на гонадотропини. В случай на употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки, че до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Puregon не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.9 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до местни реакции в мястото на инжектиране, изразяващи се в болка, зачервяване, оток, сърбеж или подкожен кръвоизлив. Повечето от тях се проявяват много леко и са бързо-преходни. Много рядко се наблюдават генерализирани свръхчувствителни реакции, включващи еритема, уртикария, обрив и сърбеж.

При лечение на жени:

Признаци и симптоми свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) се съобщават при 3% от жените, лекувани с Puregon в клиничните проучвания (виж раздел 4.4).

Наблюдава се леко повишение на риска от ектопична или многоплодна бременност. В редки случаи при лечение с други гонадотропини са наблюдавани тромбемболични проблеми. Възможно е подобно явление да се наблюдава и при лечение с Puregon / човешки хорион-гонадотропин (чХГ).



При лечение на мъже:

В някои случаи може да възникне гинекомастия или да се появи акне по време на лечението с Puregon / човешки хорион-гонадотропин (hCH). Това са известни ефекти от лечението с Puregon / човешки хорион-гонадотропин (hCH).

4.9 Предозиране

Няма данни за острата токсичност на Puregon при хора. Наличните данни за острата токсичност на Puregon и уринарните гонадотропини при животни сочат, че тя е много ниска. Прилагането на много високи дози Puregon може да доведе до свръх-стимулация на яйчниците (виж раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гонадотропини, АТС код: G03G A06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез технология за ДНК рекомбиниране, като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансферирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

ФСХ е незаменим за растежа и нормалното узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликуларното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадална функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фолуликуларно развитие в рамките на програмите за асистирана репродукция [т.е. оплождане ин витро/ембрионален трансфер (ОИВ/ЕТ), интрафалопиев трансфер на гамети (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

При мъже с недостатъчност на ФСХ, Puregon трябва да се прилага съвместно с човешки хорион-гонадотропин (чХГ) за поне 4 месеца, за да се стимулира ефективно сперматогенезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интрамускулно или подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. След интрамускулно приложение на Puregon, максималните концентрации на ФСХ са по-високи и се достигат по-рано при мъжете отколкото при жените. Поради забавената резорбция на препарата в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (12-70 часа), ФСХ нивата остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5 –2,5 пъти по-високи отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ.

Няма съществени фармакокинетични различия между интрамускулно и подкожно приложение на Puregon . И при двата пътя на приложение бионаличността е приблизително 77%. Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с уринарния човешки ФСХ и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. Проучванията, върху повторно приложение на еднократната доза при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици), при които приложената доза е стигнала 100-кратно по-високи стойности от максималната доза за хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Теста на Ames и теста за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити, показваха че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon 900 IU/1.08 ml инжекционен разтвор съдържа:

захароза

натриев цитрат

L-метионин

полисорбат 20

бензилов алкохол

вода за инжекции.

За оптимизиране на рН може да се използва натриев хидроксид и/или солна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте патрона(ите) в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Puregon може да се съхранява при температура до 25 °C за определен период от време не по-дълъг от 3 месеца.

6.6 Данни за опаковката

1.08 ml разтвор в патрон от 1.5 ml (стъкло тип I), със сиво гумено бутало и алуминиева огъната капачка с гумена мембрана.

Опаковка от 1 патрон и 9 игли за употреба с Puregon Pen.

Патроните съдържат минимум 1025 IU ФСХ активност в 1.230 ml воден разтвор, който е достатъчен за обща нетна доза от 900 IU.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт и на отпадъчни материали от него

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтвора е мътен или съдържа видими частици. Puregon 900 IU/1.08 ml инжекционен разтвор е предназначен за употреба заедно с Puregon Pen. Инструкциите за употреба на писалката трябва да се следват внимателно.



Преди инжектиране трябва да се изкарат въздушните балончета от патрона (вижте инструкциите за употреба на писалката)

Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Piragon патроните не са предназначени да допуснат друг лекарствен продукт да се смесва в патроните.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, Postbus 20, 5340 BH Oss, Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/041

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 3 Май 1996

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2006

