

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Puregon 50 IU/0,5 ml roztok pro injekci

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

Puregon 50 IU/0,5 ml *roztok pro injekci* obsahuje léčivou látku rekombinantní folikuly stimulující hormon (FSH) (follitropinum beta).

Jedna lahvička přípravku Puregon *roztok pro injekci* obsahuje 50 mezinárodních jednotek (m.j.) FSH aktivity v 0,5 ml vodného roztoku. To odpovídá síle 100 m.j./ml. Jedna lahvička obsahuje 5 mikrogramů proteinu (specifická biologická aktivita *in vivo* odpovídá přibližně 10 000 m.j. FSH/ mg proteinu). Pomocné látky: viz kapitola 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý vodný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Indikace

U žen

Puregon je určen pro léčbu ženské infertility při těchto klinických situacích:

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií, PCOD) u žen, které nereagovaly na léčbu klomifeniumdihydrogencitrátem.
- Řízená hyperstimulace ovarií k indukci vývoje mnohočetných folikulů v programech asistované reprodukce [např. *in vitro* fertilizace/embryo transfer (IVF/ET), intrafallopíární přenos gamet (GIFT) a intracytoplazmatická injekce spermie (ICSI)].

U mužů

- Deficitní spermatogeneze pro hypogonatotropní hypogonadismus

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Puregon má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenost s léčbou fertility.

Dávkování

Dávkování u žen

V odpovědi ovarií na exogenní gonadotropiny existují velké inter- a intraindividuální rozdíly. Proto je nemožné stanovit jednotné dávkovací schéma. Z toho důvodu má být dávkování individuálně upraveno v závislosti na odpovědi ovarií. K tomu je zapotřebí ultrasonografie a monitorování hladin estradiolu.

Ve srovnávacích klinických studiích s Puregonem a FSH získaným z moči bylo prokázáno, že Puregon je účinnější než FSH získaný z moči ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby

léčby nutné k dosažení preovulačního stavu. Proto je považováno za vhodné aplikovat nižší dávkování Puregonu, než je obecně používáno pro FSH získaný z moči, a to nejen v zájmu dosažení optimálního vývoje folikulů, ale také pro minimalizaci rizika nechtěné ovariální hyperstimulace.

Klinická zkušenost s Puregonem je založena až na třech léčebných cyklech v obou indikacích. Celková zkušenost s IVF ukazuje, že během prvních čtyř pokusů zůstává úspěšnost léčby většinou stabilní a poté se postupně snižuje.

- Anovulace

Doporučuje se sekvenční léčebné schéma začínající podáváním 50 m.j. Puregonu denně. Počáteční dávka se nemění po dobu nejméně sedmi dnů. Nedojde-li k žádné odpovědi ovarií, je denní dávka postupně zvyšována až do zaznamenání adekvátní farmakodynamické odpovědi na základě zvýšeného růstu folikulů nebo plazmatické hladiny estradiolu. Za optimální je považováno denní zvýšení hladiny estradiolu o 40-100 procent. Denní dávka se pak nemění až do dosažení preovulačního stavu. Preovulačního stavu je dosaženo tehdy, kdy podle ultrasonografického nálezu dosáhne dominantní folikul nejméně 18 mm v průměru a/nebo při dosažení plazmatických hladin estradiolu 300-900 pikogramů/ml (1000-3000 pmol/l). K dosažení tohoto stavu obvykle postačí léčba v trvání 7-14 dnů. Podávání Puregonu je poté přerušeno a ovulace může být indukována podáním humánního choriového gonadotropinu (hCG).

Je-li množství reagujících folikulů příliš vysoké nebo zvyšují-li se hladiny estradiolu příliš rychle, tzn. dochází-li ke zdvojnásobení hodnoty estradiolu častěji než jednou denně dva či tři po sobě následující dny, má být denní dávka snížena.

Vzhledem k tomu, že folikuly větší než 14 mm mohou vést k těhotenství, představují mnohočetné preovulační folikuly větší než 14 mm riziko mnohočetného těhotenství. V takovém případě nemá být hCG aplikován a těhotenství je třeba se vyhnout, aby se zabránilo mnohočetnému těhotenství.

- Řízená ovariální hyperstimulace v programech asistované reprodukce

Používají se různé stimulační protokoly. Minimálně pro první čtyři dny je doporučena počáteční dávka 100-225 m.j. Poté může být dávka individuálně upravena na základě odpovědi ovarií. V klinických studiích bylo prokázáno, že postačující udržovací dávka se pohybuje v rozmezí 75-375 m.j. po dobu šesti až dvanácti dní, někdy však může být nutná delší léčba.

Puregon může být podáván samotný nebo v kombinaci s agonistou nebo antagonistou GnRH pro prevenci předčasné luteinizace. Je-li podáván s agonistou GnLH, může být zapotřebí vyšší celková léčebná dávka Puregonu.

Odpověď ovarií je monitorována ultrasonograficky a měřením plazmatických hladin estradiolu. Konečná fáze dozrávání folikulů je indukována podáním hCG poté, co je ultrasonografickým hodnocením zjištěna přítomnost nejméně tří folikulů o velikosti 16-20 mm a je prokázána dobrá odpověď estradiolu (plazmatické hladiny asi 300-400 pikogramů/ml (1000-1300 pmol/l) pro každý folikul o průměru větším než 18 mm). Získání oocytů je provedeno o 34-35 hodin později.

Dávkování u mužů

Puregon se podává v dávce 450 IU/týden, nejlépe rozdělen do 3 dávek po 150 IU společně s hCG. V léčbě je třeba pokračovat nejméně 3-4 měsíce, než lze očekávat jakékoliv zlepšení spermatogeneze. Pokud pacient po tomto období nereagoval, je možno v kombinované terapii pokračovat, stávající klinická zkušenost ukazuje, že pro dosažení spermatogeneze může být zapotřebí léčba trvající 18 měsíců nebo déle.

Způsob podání

Puregon má být podáván pomalu intramuskulárně nebo podkožně, aby se zabránilo bolesti při podání injekce a úniku z místa injekce. Místo podkožní injekce je třeba měnit, aby nedošlo k atrofii tukové tkáně. Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován.

Podkožní injekce Puregonu může být aplikována pacientkou nebo partnerem za předpokladu předchozího náležitého poučení lékařem. Aplikace Puregonu samotným pacientem (pacientkou) je možná pouze u pacientů, kteří jsou motivováni, náležitě zaškoleni a mají možnost porady s odborníkem.

4.3. Kontraindikace

- nádory ovaria, prsu, dělohy, varlete, hypofýzy nebo hypotalamu
- těhotenství nebo laktace
- vaginální krvácení dosud nejasné etiologie
- přecitlivělost na účinnou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku
- primární ovariální selhání
- ovariální cysty nebo zvětšená ovaria bez souvislosti se syndromem polycystických ovarií (PCOD)
- malformace sexuálních orgánů neslučitelné s těhotenstvím
- myomy dělohy neslučitelné s těhotenstvím
- primární testikulární selhání

4.4. Zvláštní upozornění

- Je třeba vyloučit přítomnost nekontrolovaných non-gonadálních endokrinopatií (např. poruchy štítné žlázy, nadledvinek nebo hypofýzy).
- Při těhotenstvích, ke kterým dojde po indukci ovulace preparáty gonadotropinů, existuje zvýšené riziko mnohočetného těhotenství. Správná volba dávky FSH může předejít vzniku mnohačetného těhotenství. Mnohočetné těhotenství, především jeho vyšší stupeň zvyšuje riziko možného průběhu gravidity a perinatálního období.
Rodiče by měli být upozorněni na možnost mnohočetného těhotenství před začátkem léčby.
- První injekce Puregonu musí být aplikována za přímého dohledu lékaře.
- Vzhledem k častému výskytu tubárních abnormalit u infertilních žen, které se podrobují asistované reprodukci a zejména IVF, může být zvýšena incidence ektopických těhotenství. Proto je důležité časné potvrzení intrauterinní lokalizace těhotenství.
- Četnost nedokončených těhotenství je u žen podstupujících asistovanou reprodukci vyšší než u normální populace.
- Incidence kongenitálních malformací při asistované reprodukci může být nepatrně vyšší než u spontánní koncepce. To může být způsobeno rozdíly v charakteristikách rodičů (např. věk matky, charakteristika spermií) a vícečetným těhotenstvím.
- Nežádoucí ovariální hyperstimulace: při léčbě žen má být před zahájením léčby a v pravidelných intervalech během léčby prováděno ultrasonografické posouzení vývoje folikulů a určení hladin estradiolu. Kromě vývoje velkého množství folikulů může dojít k velmi rychlému vzestupu hladiny estradiolu, např. k dennímu nárůstu hladiny estradiolu o více než 100 % dva nebo tři po sobě následující dny a případnému dosažení nadměrně vysokých hodnot. Diagnóza ovariální hyperstimulace může být potvrzena ultrazvukovým vyšetřením. Při výskytu takovéto nežádoucí ovariální hyperstimulace (t.j. nikoliv Řízená ovariální hyperstimulace jako součásti programu asistovaná reprodukce) je třeba podávání

Puregonu přerušit. V takovém případě je třeba se těhotenství vyhnout a hCG nepodávat, protože by mohl kromě mnohočetné ovulace indukovat také syndrom hyperstimulace ovarií. Klinickými příznaky a známkami mírného syndromu hyperstimulace ovarií jsou bolest břicha, nauzea, průjem a mírné až střední zvětšení ovarií a ovariální cysty. V ojedinělých případech se může vyskytnout těžký syndrom hyperstimulace ovarií, který může být život ohrožující. Vyznačuje se velkými ovariálními cystami (riziko ruptury), ascitem, často hydrothoraxem a přírůstkem hmotnosti.

V ojedinělých případech může dojít v souvislosti s OHSS k venózní nebo arteriální tromboembolické příhodě.

- Byly hlášeny případy nádorů vaječníků a jiných orgánů reprodukčního systému a to benigních a maligních u žen, které podstoupily léčbu neplodnosti řadou různých léků. Zatím nejsou jednotné názory na to, zda léčebné užití gonadotropinů zvyšuje riziko těchto nádorů u neplodných žen.
- Ženy s všeobecně známými rizikovými faktory pro vznik trombózy, jako je osobní nebo rodinná anamnéza těžká obezita (Body Mass Index $>30\text{kg/m}^2$) nebo trombofilie, mohou během léčby gonadotropiny nebo po této léčbě vykazovat zvýšené riziko venózních nebo arteriálních tromboembolických příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos z IVF léčby oproti možnému riziku. Je však třeba upozornit, že těhotenství samo o sobě rovněž představuje zvýšené riziko trombózy.
 - Puregon může obsahovat stopy streptomycinu a/nebo neomycinu. Tato antibiotika mohou způsobit hypersenzibilní reakce u citlivých pacientů.
 - Zvýšené hladiny endogenního FSH u mužů svědčí pro primární testikulární selhání. Tito pacienti nereagují na léčbu kombinací Puregon/hCG.
 - U mužů je doporučena analýza semene 4-6 týdnů po zahájení léčby k hodnocení reakce.

4.5. Interakce

Současné použití Puregonu a klomifeniumdihydrogencitrátu může zesílit folikulární odpověď. Po hypofyzární desenzibilaci vyvolané GnRH agonistou může být k dosažení adekvátní folikulární odpovědi zapotřebí podávat Puregon ve vyšší dávce.

4.6. Těhotenství a kojení

Nejsou indikace pro Puregon během těhotenství. Po použití gonadotropinů pro použití kontrolované ovariální hyperstimulace nebylo zaznamenáno zvýšení teratogenního rizika. V případě podání rekombinantního FSH během těhotenství nejsou dostatečné klinické údaje k vyloučení jeho teratogenního působení. Nicméně u těchto případů nebyl hlášen žádný speciální malformativní efekt. Ve studiích prováděných na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní efekt.

Nejsou indikace pro Puregon v období kojení.

4.7. Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů

Nebylo pozorováno žádné ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Klinické užití přípravku Puregon při intramuskulární nebo podkožní aplikaci může vyvolat reakce v místě vpichu, jako je modřina, bolest, zarudnutí, otok a svědění. Většina těchto reakcí je mírná přechodného charakteru. Velmi zřídka byly pozorovány generalizované reakce včetně erythému a rashe.

Léčba u žen

U 3 % pacientek léčených Puregonem byla pozorována nežádoucí ovariální hyperstimulace. Charakteristické příznaky těchto stavů byly popsány výše (viz Zvláštní upozornění, kapitola 4.4).

Bylo pozorováno mírně zvýšené riziko ektopických těhotenství a mnohočetných těhotenství.

V ojedinělých případech byly s léčbou menotropinem/humánním choriovým gonadotropinem spojeny arterio-tromboembolické příhody. K tomu může dojít také při léčbě Puregonem/hCG.

Léčba u mužů

Při léčbě kombinací Puregon/ hCG se ojediněle může vyskytnout gynekomastie a akne. Jedná se o známé účinky léčby hCG.

4.9. Předávkování

Ohledně akutní toxicity Puregonu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje, ale ve studiích u zvířat byla prokázána velmi nízká akutní toxicita Puregonu a z moči získaných preparátů gonadotropinů. Příliš vysoké dávkování FSH může mít za následek hyperstimulaci ovarií (viz Nežádoucí hyperstimulace ovarií, kapitola 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gonadotropiny; ATC kód: GO3G A06

Puregon obsahuje rekombinantní FSH. Ten je vyráběn technikou rekombinace DNA za použití tkáňové kultury ovariálních buněk čínského křečka, do které byly přeneseny humánní geny pro podjednotku FSH. Primární sekvence aminokyselin je identická se sekvencí u přírodního humánního FSH. Je známo, že existují malé rozdíly ve struktuře sacharidového řetězce.

FSH je nepostradatelný při normálním růstu a dozrávání folikulů a při gonadální produkci steroidů. U ženy je hladina FSH kritická pro zahájení a trvání vývoje folikulů a následně pro načasování dozrání a pro počet folikulů, které dosáhly zralosti. Ve vybraných případech porušené gonadální funkce lze tedy Puregon použít ke stimulaci vývoje folikulů a produkce steroidů. Puregon lze dále použít pro podporu mnohočetného vývoje folikulů v programech asistované reprodukce [např. *in vitro* fertilizace/embryo transfer (IVF/ET), intrafallopianální přenos gamet (GIFT) a intracytoplazmatická injekce spermií (ICSI)]. Obecně platí, že po léčbě Puregonem následuje podání hCG k indukci konečné fáze dozrávání folikulů, zahájení meiózy a ruptury folikulu.

U mužů s nedostatkem FSH může být Puregon použit současně s hCG po dobu nejméně čtyř měsíců k podpoře spermatogeneze.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulárním nebo podkožním podání Puregonu je dosaženo maximálních koncentrací FSH přibližně za 12 hodin. Po intramuskulárním podání přípravku Puregon je u mužů maximálních koncentrací FSH dosaženo dříve a jsou vyšší než u žen. V důsledku pozvolného uvolňování z místa injekce a poločasu eliminace přibližně 40 hodin (rozmezí 12 - 70 hodin) zůstává hladina FSH zvýšena po dobu 24- 48 hodin. Vzhledem k poměrně dlouhému poločasu eliminace bude mít opakované podání stejné dávky za následek

plazmatické koncentrace FSH které jsou přibližně 1,5 - 2,5 krát vyšší než po podání jednotlivé dávky. Toto zvýšení umožňuje dosáhnout terapeutických koncentrací FSH. Neexistují žádné významné farmakokinetické rozdíly mezi intramuskulárním a podkožním podáním Puregonu. Oba způsoby mají absolutní biologickou dostupnost přibližně 77 procent. Rekombinantní FSH je biochemicky velmi podobný z moči získanému humánnímu FSH a je distribuován, metabolizován a vylučován stejným způsobem.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Podání jednotlivé dávky Puregonu laboratorním potkanům nevyvolalo žádné toxikologicky signifikantní účinky. Ve studiích opakovaného podávání u laboratorních potkanů (dva týdny) a u psů (13 týdnů) až do stonásobku maximální dávky používané u člověka nevyvolal Puregon žádné toxikologicky signifikantní účinky. V Amesově testu ani *in vitro* testu chromozomových aberací u humánních lymfocytů nevykazoval Puregon žádný mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam všech pomocných látek (kvalitativně)

Puregon 50 IU *roztok pro injekci* obsahuje saccharosum, natrii citras dihydricus, methioninum a polysorbatum 20 v aqua pro injectione. Pro úpravu pH mohly být použity natrii hydroxidum nebo acidum hydrochloricum.

6.2. Inkompatibility

Vzhledem k absenci studie inkompatibility nesmí být tento léčivý přípravek míchán s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4. Uchovávání

Uchovávejte při teplotách 2 - 8 °C. Chraňte před mrazem

Pro svou potřebu může pacient uchovávat přípravek Puregon při teplotě do 25°C jedno období délkou nepřesahující 3 měsíce.

Lahvičku uchovávejte ve vnějším papírovém obalu.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Krabičky přípravku Puregon 50 IU *roztok pro injekci* obsahují 1, 5 nebo 10 lahviček s 0,5 ml vodného roztoku folitropinu beta. Puregon 50 IU *roztok pro injekci* je dodáván v bezbarvých 3 ml lahvičkách vyrobených ze skla typu I s vysokou odolností proti vodě a s uzávěrem z chlorbutylové pryže, opatřené Al pertlí, PP ochranným krytem, plastová vložka, příbalová informace v českém jazyce, papírová skládačka.

6.6. Návod k užití

Roztok nepoužívejte pokud obsahuje částice nebo pokud není čirý.

Obsah lahvičky má být použit bezprostředně po propíchnutí pryžového uzávěru. Po jednorázovém použití veškerý zbylý roztok zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon. Postbus 20, 5340 BH Oss, Nizozemí.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/499/00-C

9. DATUM REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.10.2000

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

5.3.2003