

1. Име на лекарственият продукт**Puregon® 50 IU (Пурегон)****2. Количествен и качествен състав.**

Puregon е под формата на лиофилизиран прах и разтворител за реконституиране на разтвора. Лекарственото вещество в прахът за инжекционен разтвор е рекомбинантен фоликуло-стимулиращ хормон (FSH) (INN наименование - follitropin beta), произведен чрез генно-инженерство от яйчник на китайски хамстер (CHO).

В една ампула Puregon се съдържат съответно 50 I.U. FSH-активност, отговаряща на 5 микрограма протеин (специфичната му in-vivo биоактивност е равна на 5000 I.U. FSH/ mg белтък). Puregon 50 IU е под формата на лиофилизирана сфера или лиосфера. Списъка на помощните вещества е в раздел 6.1

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор. Непосредствено преди употреба Puregon® прах се разтваря с приложения разтворител за парентерална употреба.

4. Клинични данни**4.1 Показания**

При жени:

Puregon® се използва 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 с оглед развитие на множествени фоликули, за нуждите на специализирани медицински програми за асистирана репродукция (напр. in-vitro оплождане/ембрионален трансфер (IVP/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (GIFT) и интрацитоплазматична спермална инжекция (ICSI).

При мъже:

- Увредена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм

4.2 Дозировка и начин на приложение**Общи положения**

Лечението с Puregon® трябва да започне под ръководството на специалист в лечението на инфертилитет.



Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интра-индивидуални различия в реакцията на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Поради това не е възможно да се препоръча универсална схема. Следователно дозата трябва да се подбира индивидуално, в зависимост от отговора на яйчниците. За подбор на оптимална доза са необходими ултразвукови изследвания и контрол на нивото на естрадиола.

Проведените сравнителни проучвания на Puregon® с уринарен FSH, показваха че Puregon® е по-ефективен от уринарния FSH поради по-ниската необходима обща доза и по-краткият период на лечение, необходим за достигане на предовулаторно състояние. За това се счита, че е целесъобразно да се приложи по-ниска доза Puregon®, отколкото обичайно прилаганата доза уринарен FSH, не само за да се оптимизира фоликуларното развитие, но и да се намали до минимум риска от нежелана овариална хиперстимулация.

Клиничният опит с Puregon® обхваща до три терапевтични цикъла и за двете показания. Обобщеният опит от *in-vitro* оплождането показва, че успеваемостта е постоянна за първите 4 опита, след което постепенно се понижава.

• Ановулация

Препоръчва се секвентна схема на лечение, като се започва с дневна доза от 50 IU Puregon. Началната доза се поддържа в продължение на поне седем дни. При липса на овариален отговор, дневната доза се увеличава постепенно до момента, в който развитието на фоликулите и/или плазменото ниво на естрадиола покажат, че е налице адекватен фармакодинамичен отговор. За оптимално се приема ежедневно увеличение на нивото на естрадиола в диапазона от 40 до 100%. След достигане на адекватното ниво на стимулация дневните дози се поддържат до настъпването на предовулаторно състояние.

За предовулаторно се приема състояние, при което е налице доминантен фоликул с ултразвукови размери над 18mm и/или когато плазменото ниво на естрадиола достигне 300 - 900 picogram/ml (1000 - 3000 pmol/l). Обикновено това се постига при средна продължителност на лечението от 7 до 14 дни. При постигане на предовулаторно състояние лечението с Ригедоп се прекратява и се предизвиква овулация чрез прилагане на човешки хорион-гонадотропин (hCG).

Дневната доза трябва да се понижи, когато броят на развиващите се фоликули е висок или нивото на естрадиола се повишава много бързо (увеличение с повече от 100% дневно в продължение на два или три последователни дни).

Тъй като фоликулите с размер над 14mm могат да доведат до настъпване на бременност, при наличие на множество преовулаторни фоликули с размер над 14mm е налице риск от многоплодна бременност. В такъв случай трябва да се отмени стимулацията с човешки хорион-гонадотропин hCG, за да се избегне забременяване и вероятност от многоплодна бременност.

- Контролирана овариална хиперстимулация за нуждите на специализирани медицински програми за асистирана репродукция.

Прилагат се редица протоколи за стимулация. Препоръчва се начална доза



от 100-225IU поне през първите четири дни. След това дозата се приспособява индивидуално, в зависимост от отговора на яйчниците.

Данните от клиничните изследвания сочат, че обикновено е достатъчна поддържаща доза от 75 до 375IU при продължителност на прилагане от 6 до 12 дни, макар че в отделни случаи може да са необходими по-продължителни срокове на лечение.

Puregon® може да се прилага както самостоятелно, така и в комбинация с агонист или антагонист на GnRH с оглед избягване на преждевременната лутеинизация. Когато се прилага агонист на GnRH може да се наложи прилагане на по-висока обща доза Puregon®.

Овариалният отговор се контролира чрез ултразвуково изследване и определяне на плазмения естрадиол. Когато ултразвуковото изследване докаже наличие на най-малко три фоликула с размер от 16 до 20 mm и е налице задоволително ниво на естрадиола - 300-400 picogram/ml (1000-1300 pmol/l) за всеки отделен фоликул с размер над 18 mm, чрез инжектиране на човешки хорион-гонадотропин (hCG) се индуцира финалната фаза на зреене на фоликулите. Яйцеклетките се изтеглят след 34 - 35 часа.

Дозиране при мъже:

Puregon® трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в три апликации по 150 IU, съвместно с човешки хорион-гонадотропин (hCG). Лечението трябва да продължи поне три до четири 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 сперматогенеза.

Начин на приложение

Сухата субстанция Puregon се реконституира с приложения разтворител. Получения разтвор се употребява веднага. За да се избегне инжектирането на голямо количество разтвор е допустимо в 1 ml разтворител да се разтворят 3 до 4 лиосфери Puregon®. Ако са необходими само 1 или 2 лиосфери, количеството на разтворителя може да бъде намалено до 0,5 ml. След реконституирането на всяка лиосфера трябва визуално да се провери дали сухата субстанция се е разтворила напълно. Реконституирания разтвор не трябва да се употребява, ако съдържа неразтворени частици или ако е мътен. За избягване на болка при инжектиране, както и за предотвратяване на загубата на разтвор от мястото на апликация, е препоръчително инжектирането да се извършва бавно интрамускулно или подкожно. При подкожна апликация е необходимо да се променя мястото на инжектиране с оглед профилактика на липоатрофия. Неупотребеното количество от приготвения разтвор трябва да се изхвърли.

След съответни инструкции от страна на лекаря, самата пациентка или нейните близки могат да извършат подкожното инжектиране на Puregon. Подкожното самостоятелно инжектиране на Puregon да се извършва само от високо мотивирани и правилно обучени пациентки, които имат непрекъснат достъп до лекарски съвет.



4.3 Противопоказания:

- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизата или хипоталамуса.
Бременност или кърмене.
- Неизяснено кръвотечение от влагалището.
- Свръхчувствителност към която и да е от съставките на Puregon.
- Първична овариална недостатъчност.
- Яйчникови кисти или уголемени яйчници, които не са свързани с яйчникова поликистоза.
- Аномалии на половата система, които не са съвместими с бременност.
- Фиброидни тумори на матката, които не са съвместими с бременност.
- Първична тестикуларна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Необходимо е да се изключи вероятността от неконтролирана неговадна ендокринопатия (напр. от тиреоиден, адренален или хипофизарен произход).
- Бременностите настъпили след индукция на овулацията чрез гонадотропни препарати се характеризират с повишен риск от многоплодност. Точната доза FSH 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. Родителите трябва да бъдат предупреждени за потенциалния риск от многоплодна бременност преди започване на лечението.
- Първата апликация на Puregon трябва да се извършва само под пряк лекарски контрол.
- Тъй като подложените на асистирана репродукция и по-специално IVF инфертилни жени по правило имат тубарни аномалии, налице е известно повишение на вероятността от ектопична бременност. Това налага ранното ултразвуково потвърждение, че бременността протича интраутеринно.
- При жени, подложени на асистирана репродукция, честотата на неуспешно завършила бременност е по-висока отколкото в сравнение с нормалната популация.
- Инцидентите на вродени малформации след Асистирани Репродуктивни Технологии (ART) 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 многоплодната 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 развитието на множествени фоликули, възможно е да настъпи и рязко повишение на естрадиоловото ниво, например увеличение с повече от два пъти в рамките на два или три последователни дни, като понякога се достигат извънредно високи стойности. Диагнозата на овариалната хиперстимулация може да се потвърди с ултразвуково изследване. При настъпване на подобна нежелана овариална хиперстимулация лечението с Puregon трябва да се преустанови (освен ако не се касае за контролирана овариална хиперстимулация за нуждите на асистирана репродукция). В този случай бременността трябва да се избегне, като не се инжектира hCG, тъй като



чрез неговото приложение може да се индуцира освен множествена овулация и синдром на овариална хиперстимулация. Клиничните симптоми на леката овариална хиперстимулация са болки в коремната област, гадене, диария и леко до умерено увеличение на яйчниците при наличие на яйчникови кисти. В редки случаи може да настъпи синдром на тежка овариална хиперстимулация, която е животозастрашаващо състояние. Характеризира се с големи овариални кисти (на прага на руптурата), асцит, често съпроводен с хидроторакс и наддаване на тегло. Има съобщения, че макар и много рядко, могат да настъпят тромбоемболични процеси асоциирани с нежеланата овариална хиперстимулация.

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 налични общи рискови фактори за тромбоза, като минала или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване ($\text{Body Mass index} > 30 \text{ kg/m}^2$) или тромбофилия, може да имат завишен риск от венозни или артериални тромбоемболични инциденти, по време на или след лечение с гонадотропини. При тези жени ползата от прилагането на IVF трябва да се претегли спрямо възможните рискове. Трябва да се има предвид, че самата бременност се асоциира с повишен риск от тромбоза.
- Puregon може да съдържа следи от streptomycin и/или neomycin. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.
- Повишените ендогенни нива на FSH при мъжете са индикатор за първична тестикларна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираната терапия с Puregon® и човешки хорион-гонадотропин (hCG).
- При мъже се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението, за оценка на ефекта.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното използване на Puregon и clomiphene citrate води до по-изразен фоликуларен отговор. След предварително подтискане на хипофизарната функция чрез агонисти на GnRH, за постигане на адекватен фоликуларен отговор може да се наложи прилагане на Puregon в по-високи дози.

4.6 Употреба по време на бременност и кърмене



Няма индикации за употреба на Puregon по време на бременност. Не са установени тератогенни ефекти след контролирана овариална свръхстимулация 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 FSH. Въпреки, че до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Puregon не е индициран по време на лактация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се наблюдава ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Интрамускулното или подкожното приложение на Puregon може да се съпровожда с локални промени около мястото на апликация като посиняване, болка или зачервяване с оток и сърбеж, които в повечето случаи са леко-степенни и бързо-преходни. Рядко се наблюдават системни реакции, включително еритема и обрив.

При лечение на жени:

Нежелана овариална хиперстимулация се съобщава при 3% от жените, лекувани с Puregon в клиничните проучвания. Симптомите са описани по-горе (виж раздел 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

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 hCG.

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 (hCG).. Това са известни ефекти от лечението с човешки хорион-гонадотропин (hCG).

4.9 Предозиране

Няма данни за острата токсичност на Puregon при хора. Изследванията върху животни доказват, че острата токсичност на Puregon и на уринарните гонадотропни продукти е много ниска. Високите дози FSH могат да доведат до



хиперстимулация на яйчниците (виж раздел "Нежелана овариална хиперстимулация").

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гонадотропини, АТС код G03G A06 Puregon съдържа рекомбинантен FSH. Произвежда се чрез рекомбинантна ДНК-технология, която се базира на яйчникови клетки от китайски хамстер, трансфектирани с гените на двете суб-единици на човешкия FSH. Първичната аминокиселинна последователност е идентична на естествения човешки FSH. Съществуват малки разлики във въглехидратните вериги.

FSH е незаменим за нормалния растеж и зреене на фоликулите и гонадната стероидна продукция. При жените нивото на FSH е от ключово значение за стартирането и продължителността на фазата на фоликуларното развитие, а оттук и за времето и броя на достигналите зрелост фоликули. Оттук Puregon се използва за стимулиране на фоликуларното развитие и стероидната продукция в редица случаи на увредена гонадна функция. В допълнение на това, Puregon може да се използва за стимулиране на развитието на множествени фоликули за нуждите на специализираните медицински програми за асистирана репродукция (напр. in-vitro оплождане/ембрионален трансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (GIFT) и интрацитоплазматична спермална инжекция (ICSI). Обикновено лечението с Puregon се последва от прилагане на hCG за индукция на заключителната фаза на зреене на фоликулите, възстановяване на мейозите и руптура на фоликула.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

След интрамускулно или субкутанно приложение на Puregon максимални концентрации се достигат за около 12 часа. След интрамускулно приложение на Puregon, максималните концентрации на FSH са по-високи и се достигат по-рано при мъжете отколкото при жените. Поради забавеното освобождаване от мястото на апликация и дългия елиминационен полуживот - средно 40 часа (от 12 до 70 часа), нивото на FSH се задържа повишено за 24 - 48 часа. Във връзка с дългия елиминационен полуживот, при повторни апликации на същата доза се постига плазмено FSH -ниво, надхвърлящо от 1.5 до 2.5 пъти нивото при еднократно инжектиране. Благодарение на това се постигат терапевтични концентрации на FSH.

Не съществуват значими фармакокинетични различия между интрамускулна и субкутанна апликация на Puregon. И при двете абсолютната бионаличност е 77%. Рекомбинантният FSH е биохимично много близък до уринарния човешки FSH и се разпространява, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Пред-клинични данни за безопасност

Единични дози, приложени на плъхове, не предизвикват токсикологични реакции. При проведените проучвания с прилагане на многократни дози (надвишаващи до 100 пъти максималната хуманна доза) при плъхове (2 седмици) и кучета (до 13 седмици) не са установени токсикологично значими ефекти. Чрез теста на Ames и изследването за in-vitro хромозомни аберации при човешки лимфоцити се установи, че Puregon не притежава мутагенен потенциал.



6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества.

Сухата субстанция съдържа:

Sucrose,
Sodium citrate
Polysorbate 20

За оптимизиране на pH може да се използва Sodium hydroxide и/или Hydrochloric acid.

В ампулата с разтворител се съдържа sodium chloride (4,5mg) и water for injections (1,0 ml).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Изпитвания за несъвместимост с други лекарства не са провеждани и поради това съвместното приложение с други лекарствени продукти трябва да се избягва.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C. Да не се замразява.
Ампулата да се съхранява в картонената опаковка.

6.5 Опаковка

Опаковките Puregon съдържат:

- 1 ампула follitropin beta плюс 1 ампула разтворител, или
- 3 ампули follitropin beta плюс 3 ампули разтворител, или
- 5 ампули follitropin beta плюс 5 ампули разтворител, или
- 10 ампули follitropin beta плюс 10 ампули разтворител.

Ампулите Puregon 50 IU съдържат стерилен лиофилизиран прах, отговарящ на 50 IU FSH-активност.

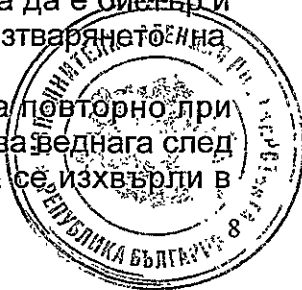
Ампулите с разтворителя съдържат 1ml физиологичен разтвор.

6.6 Инструкции за употреба

Puregon® трябва да бъде реконституиран с приложения разтворител посредством леко въртливо движение. Да се избягва енергичното разтърсване. Да не се използва, ако готовия разтвор съдържа неразтворени частици или е мътен.

Когато се разтварят повече от една лиосфери, трябва разтвора да е биетър и без неразтворени частици, преди да се пристъпи към разтварянето на следващата лиосфера.

Тъй като веднъж отворената ампула не може да се запечата повторно при гарантирана стерилност, препоръчва се разтворът да се използва веднага след реконституирането му. Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли в



СЪОТВЕТСТВИЕ С МЕСТНИТЕ ИЗИСКВАНИЯ

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

NV Organon, Kloosterstraat 6, Postbus 20, 5340 BH Oss, Netherlands

8. Номер и дата на първоначалното разрешение за употреба

50IU- II - 581/12.05.1997

9. Дата на последна ревизия на текста

Октомврир, 2002

