

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 150 j.m./0,18 ml roztwór do wstrzykiwań
Puregon 300 j.m./0,36 ml roztwór do wstrzykiwań
Puregon 600 j.m./0,72 ml roztwór do wstrzykiwań
Puregon 900 j.m./1,08 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Puregon 150 j.m./0,18 ml roztwór do wstrzykiwań

1 wkład zawiera dawkę 150 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (ang. FSH, *follicle-stimulating hormone*) w 0,18 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (ang. CHO, *Chinese hamster ovary*). Odpowiada to 83,3 mikrogramów białka / ml (swoista bioaktywność *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka).

Puregon 300 j.m./0,36 ml roztwór do wstrzykiwań

1 wkład zawiera dawkę 300 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,36 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramów białka / ml (swoista bioaktywność *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka).

Puregon 600 j.m./0,72 ml roztwór do wstrzykiwań

1 wkład zawiera dawkę 600 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,72 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramów białka / ml (swoista bioaktywność *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka).

Puregon 900 j.m./1,08 ml roztwór do wstrzykiwań

1 wkład zawiera dawkę 900 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 1,08 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramów białka / ml (swoista bioaktywność *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg alkoholu benzylowego na ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (do wstrzykiwań).

Klarowny i bezbarwny roztwór.

Wkłady przystosowane do stosowania w połączeniu z penem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet:

Puregon jest wskazany do stosowania w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kломifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U dorosłych mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej rozwoju pęcherzyków jajnikowych. Pomocne może być również jednoczesne oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy krwi.

Należy pamiętać używając pen, że jest on precyzyjnym przyrządem podającym dokładnie taką dawkę, jaka jest nastawiona. Stwierdzono, że średnio o 18% więcej FSH jest podawane przy użyciu pena niż standardowej strzykawki. Może to mieć szczególne znaczenie przy zamianie pena na standardową strzykawkę w trakcie jednego cyklu. Szczególnie zamieniając strzykawkę na pen konieczne może być niewielkie dostosowanie dawek, aby zapobiec podaniu zbyt dużej dawki całkowitej.

W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągnięte wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj

7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG, aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu
Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.
Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.
Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym. Pomocne może być również jednoczesne oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy krwi. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG. Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji, to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Puregon u dzieci i młodzieży nie jest zgodne z zatwierdzonymi wskazaniami.

Sposób podawania

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz) i podawać podskórnym. Należy zmieniać miejsce podawania, aby uniknąć lipoatrofii. Wstrzyknięcia produktu Puregon za pomocą pena mogą być wykonane przez pacjenta, pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji od lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).

- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości na antybiotyki

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.

Ocena niepłodności przed rozpoczęciem leczenia

- Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać szczegółowej oceny rodzaju niepłodności u danej pary. U pacjentek szczególną uwagę należy zwrócić na niedoczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, hiperprolaktynemię oraz guzy przysadki lub podwzgórza i w razie konieczności, zastosować właściwe leczenie.

U kobiet

Zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Zespół hiperstymulacji jajników jest oddzielną jednostką chorobową inną niż niepowikłane powiększenie jajników. Do klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów łagodnego i umiarkowanego zespołu hiperstymulacji jajników można zaliczyć ból brzucha, nudności, biegunkę, nieznaczne lub umiarkowane powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W ciężkiej postaci zespół hiperstymulacji jajników może zagrażać życiu. Do klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkiej postaci zespołu hiperstymulacji jajników zalicza się obecność dużych torbieli jajników, ostry ból brzucha, płyn w jamie otrzewnej, wysięk opłucnowy, płyn w jamie opłucnej, duszność, skąpomocz, nieprawidłowe parametry krwi oraz zwiększenie masy ciała. W rzadkich przypadkach zespołowi hiperstymulacji jajników może towarzyszyć żylna lub tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa. Zgłaszano przypadki OHSS z przemijającymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby świadczącymi o zaburzeniach czynności wątroby i z obecnością lub bez zmian morfologicznych w biopsjach wątroby.

Zespół hiperstymulacji jajników może wystąpić w wyniku podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) i w związku z ciążą (wpływ endogennej hCG). Wczesna postać zespołu hiperstymulacji jajników występuje zazwyczaj w ciągu 10 dni po podaniu hCG i może mieć związek z nadmierną odpowiedzią jajników na stymulację gonadotropinami. Późna postać zespołu hiperstymulacji jajników występuje po upływie ponad 10 dni od podania hCG w następstwie zmian hormonalnych pojawiających się w ciąży. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników należy monitorować pacjentki co najmniej przez dwa tygodnie po podaniu hCG.

Kobiety, u których stwierdza się obecność czynników ryzyka wzmożonej odpowiedzi jajników, mogą być szczególnie podatne na wystąpienie OHSS w trakcie leczenia produktem Puregon lub po jego zakończeniu. W pierwszym cyklu stymulacji jajników u kobiet, u których tylko częściowo znane są czynniki ryzyka, zaleca się ścisłą obserwację pod kątem występowania wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów OHSS.

W celu zmniejszenia ryzyka OHSS podczas stosowania techniki wspomaganego rozrodu (ang. ART, Assisted Reproduction Technology) należy postępować zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. Przestrzeganie zalecanej dawki produktu leczniczego Puregon i schematu leczenia oraz dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników jest ważne, w celu zmniejszenia ryzyka OHSS. Aby monitorować ryzyko OHSS, zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych rozwoju pęcherzyków jajnikowych przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach w trakcie leczenia; pomocne może być także jednoczesne oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy krwi.

W przypadku stosowania techniki wspomaganego rozrodu (ART) istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia OHSS w postaci 18 lub więcej pęcherzyków o średnicy 11 mm lub większej.

W przypadku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników należy wdrożyć i prowadzić odpowiednie standardowe postępowanie przewidziane w tego rodzaju zaburzeniach.

Ciąża mnoga

Przypadki ciąży mnogiej i porodów mnogich opisywano w przypadku wszystkich metod leczenia gonadotropinami, w tym stosowania produktu Puregon. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki (powikłania w czasie ciąży i porodu) i płodów (niska masa urodzeniowa). U kobiet, u których występują cykle bezowulacyjne, monitorowanie rozwoju pęcherzyków jajnikowych metodą ultrasonografii przezpochwowej podczas indukcji owulacji może pomóc ustalić, czy należy kontynuować czy przerwać cykl, żeby zmniejszyć ryzyko rozwoju ciąży mnogiej. Pomocne może być również jednoczesne oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy krwi. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.

U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu (ART) ryzyko rozwoju ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków. Odpowiednia modyfikacja dawki folikulotropiny (FSH) stosowanej w celu indukcji owulacji powinna zapobiec rozwojowi zbyt dużej liczby pęcherzyków jajnikowych.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet bezpłodnych leczonych metodami wspomaganego rozrodu (ART) ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest zwiększone. Z tego względu ważne jest wczesne potwierdzenie w ultrasonografii, że ciąża rozwija się w jamie macicy.

Poronienia samoistne

U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąży niż w populacji ogólnej.

Powikłania naczyniowe

Zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zarówno związane, jak i niezwiązane z OHSS) po leczeniu gonadotropinami, w tym także produktem Puregon. Zakrzep wewnątrznacyniowy powstały w naczyniu żylnym lub tętniczym może spowodować ograniczenie dopływu krwi do ważnych narządów lub do kończyn. Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone u kobiet, u których stwierdza się powszechnie znane czynniki ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takie jak występowanie tego typu zdarzeń w przeszłości lub u członków rodziny, znaczna otyłość lub skłonność do zakrzepicy, leczenie gonadotropinami, w tym także produktem Puregon. U tych kobiet należy ocenić potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka związanego z leczeniem gonadotropinami, w tym także produktem Puregon. Należy jednak zwrócić uwagę, że sama ciąża również zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Wrodzone wady rozwojowe

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.

Skრęt jajnika

Po leczeniu gonadotropinami, w tym także produktem Puregon zgłaszano przypadki skrętu jajnika. Skręt jajnika może mieć związek z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników, ciąża, przebyta operacja jamy brzusznej, przebyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub obecnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.

Nowotwory jajnika i innych narządów układu rozrodczego

Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u bezpłodnych kobiet.

Inne choroby i zaburzenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Puregon należy przeprowadzić ocenę pod kątem występowania stanów chorobowych wykluczających ciążę.

U mężczyzn

Pierwotna niewydolność jąder

Podwyższone stężenie endogennego FSH u mężczyzn wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

Alkohol benzylowy

Alkohol benzylowy może powodować reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Duża ilość alkoholu benzylowego może powodować kwasicę metaboliczną. Należy zachować szczególne środki ostrożności podczas przepisywania produktu leczniczego Puregon kobietom w ciąży lub karmiącym piersią oraz u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wstrzyknięcie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Produktu Puregon nie należy stosować w okresie ciąży. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH w przypadku jego nieumyślnego podania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogenne w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Puregon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich pacjentów leczonych folikulotropiną beta).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych folikulotropiną beta w badaniach klinicznych obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych folikulotropiną beta raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólniona reakcja nadwrażliwości ³

1. Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka
2. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd
3. Uogólniona reakcja nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciężcami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania folikulotropiny beta i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych folikulotropiną beta raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.
2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

Mechanizm działania

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu

produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału mejotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37 608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37 609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

	Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*
	≥ 15 mm	2,0
	≥ 18 mm	1,1
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a	750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a	10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po podaniu produktu Puregon drogą podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwi osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Całkowita biodostępność po podaniu podskórnym produktu Puregon wynosi około 77%.

Dystrybucja, metabolizm i eliminacja

Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i jest dystrybuowany, metabolizowany oraz wydalany w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

Sacharozę

Sodu cytrynian

L-metioninę

Polisorbat 20

Alkohol benzylowy

Wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Puregon 150 j.m./0,18 ml roztwór do wstrzykiwań

0,18 ml roztworu znajduje się w 1,5 ml wkładzie (szkło typ I) z szarym gumowym tłokiem w środku zamkniętym gumowym korkiem z aluminiową karbowaną nakładką.

Opakowanie z 1 wkładem i 3 igłami do stosowania z Puregon Pen.

Wkład zawiera najmniej 225 j.m. aktywności FSH w 0,270 ml wodnego roztworu, co odpowiada całkowitej dawce 150 j.m.

Puregon 300 j.m./0,36 ml roztwór do wstrzykiwań

0,36 ml roztworu znajduje się w 1,5 ml wkładzie (szkło typ I) z szarym gumowym tłokiem w środku zamkniętym gumowym korkiem z aluminiową karbowaną nakładką.

Opakowanie z 1 wkładem i 6 igłami do stosowania z Puregon Pen.

Wkład zawiera najmniej 400 j.m. aktywności FSH w 0,480 ml wodnego roztworu, co odpowiada całkowitej dawce 300 j.m.

Puregon 600 j.m./0,72 ml roztwór do wstrzykiwań

0,72 ml roztworu znajduje się w 1,5 ml wkładzie (szkło typ I) z szarym gumowym tłokiem w środku zamkniętym gumowym korkiem z aluminiową karbowaną nakładką.

Opakowanie z 1 wkładem i 6 igłami do stosowania z Puregon Pen.

Wkład zawiera najmniej 700 j.m. aktywności FSH w 0,840 ml wodnego roztworu, co odpowiada całkowitej dawce 600 j.m.

Puregon 900 j.m./1,08 ml roztwór do wstrzykiwań

1,08 ml roztworu znajduje się w 1,5 ml wkładzie (szkło typ I) z szarym gumowym tłokiem w środku zamkniętym gumowym korkiem z aluminiową karbowaną nakładką.

Opakowanie z 1 wkładem i 9 igłami do stosowania z Puregon Pen.

Wkład zawiera najmniej 1025 j.m. aktywności FSH w 1,230 ml wodnego roztworu, co odpowiada całkowitej dawce 900 j.m.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Puregon jest przeznaczony do stosowania z Puregon Pen. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji obsługi.

Pęcherzyki powietrza należy usunąć z wkładu przed wykonaniem wstrzyknięcia (patrz instrukcja obsługi pena).

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Wkłady nie są przystosowane do stosowania innych leków.

Iglę należy wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Puregon 150 j.m./0,18 ml roztwór do wstrzykiwań

EU/1/96/008/040

Puregon 300 j.m./0,36 ml roztwór do wstrzykiwań

EU/1/96/008/038

Puregon 600 j.m./0,72 ml roztwór do wstrzykiwań

EU/1/96/008/039

Puregon 900 j.m./1,08 ml roztwór do wstrzykiwań
EU/1/96/008/041

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja 1996 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 maja 2006 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/07/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.