

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

J

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregnyl, 5000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampulka zawiera 5000 j.m. gonadotropiny kosmówkowej (*Gonadotropinum chorionicum*), (hCG), otrzymanej z moczu kobiet ciężarnych, o aktywności hormonu luteinizującego (LH).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest koloru białego w postaci suchego proszku lub krążka. Rozpuszczalnik jest klarownym, bezbarwnym wodnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

- Indukcja owulacji w niepłodności spowodowanej brakiem owulacji lub upośledzeniem dojrzewania pęcherzyków.
- Monitorowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego.
- Zapobieganie niewydolności ciała żółtego.

U mężczyzn:

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy.
- Opóźnione dojrzewanie związane z niedomogą gonadotropową przysadki mózgowej.
- Wnętrostwo, nie wynikające z przyczyny anatomicznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u kobiet:

- Indukcja owulacji w niepłodności spowodowanej brakiem owulacji lub upośledzeniem dojrzewania pęcherzyków.
Zwykle, jedno wstrzyknięcie 5 000 do 10 000 j.m. produktu Pregnyl, po zakończeniu leczenia produktem zawierającym FSH.
- Monitorowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego.
Zwykle, jedno wstrzyknięcie 5 000 do 10 000 j.m. produktu Pregnyl, po zakończeniu leczenia produktem zawierającym FSH.
- Zapobieganie niewydolności ciała żółtego
Dwa do trzech powtórzonych wstrzyknięć w dawce 1 000 do 3 000 j.m. każde, w ciągu 9 dni po wystąpieniu owulacji lub transferu zarodka (np. w dniu 3., 6. i 9. po indukcji owulacji).

Dawkowanie u mężczyzn:

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Dawka 1 000 do 2 000 j.m. produktu Pregnyl dwa do trzech razy w tygodniu. W przypadku zmniejszonej płodności produkt Pregnyl można podawać dodatkowo z produktem zawierającym folitropinę (FSH) dwa do trzech razy w tygodniu. Aby uzyskać poprawę spermatogenezy leczenie należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące. Podczas tej terapii nie należy stosować terapii uzupełniającej testosteronem. Uzyskany efekt terapeutyczny może być podtrzymywany podawaniem samego produktu Pregnyl.

- Opóźnione dojrzewanie związane z niedomogą gonadotropową przysadki mózgowej.
Dawka 1500 j.m. dwa do trzech razy w tygodniu, przez co najmniej 6 miesięcy.
- Wnętrostwo, nie wynikające z przyczyny anatomicznej.
 - poniżej 2 roku życia: 250 j.m. dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy,
 - poniżej 6 roku życia: 500 do 1 000 j.m. dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy,
 - powyżej 6 roku życia: 1 500 j.m. dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy.Jeżeli zachodzi taka potrzeba leczenie można powtórzyć.

Sposób podawania

Po dodaniu rozpuszczalnika do proszku, roztwór produktu Pregnyl należy podawać wolno domięśniowo lub podskórnio

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Podejrzenie istnienia lub istnienie nowotworów zależnych od hormonów takich jak: rak jajnika, piersi i szyjki macicy u kobiet i rak gruczołu krokowego lub gruczołu sutkowego u mężczyzn.
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włóknakiomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U kobiet;

- Ciążę uzyskane drogą indukowania owulacji za pomocą gonadotropin są częściej ciążami mnogimi niż w populacji ogólnej.
- Ryzyko ciąży pozamaciczej może wzrosnąć, bowiem u kobiet nieplodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF (ang. In Vitro Fertilization – IVF), występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu, występuje więcej przypadków poronień niż w populacji ogólnej.
- Należy wykluczyć obecność niekontrolowanych nie związanych z gonadami zaburzeń endokrynologicznych (np. zaburzenia tarczycy, nadnerczy lub przysadki mózgowej).
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies - 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. Nie ma dowodów, że stosowanie gonadotropin podczas ART związane jest ze zwiększonym ryzykiem wad rozwojowych.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników
U pacjentek leczonych z powodu niepłodności związanej z brakiem owulacji lub upośledzeniem dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wcześniejsze podanie produktu zawierającego FSH może spowodować niepożądaną hiperstymulację jajników. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie niepożądanej hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy

pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądana hiperstymulacja jajników (tzn. nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu IVF/ET, GIFT czy ICSI), należy przerwać stosowanie produktu zawierającego FSH. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji, zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS). Ostrzeżenie to jest szczególnie ważne dla pacjentek z zespołem policystycznych jajników. Do klinicznych objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, nudności, biegunka), bolesność piersi, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą im towarzyszyć zmiany morfologiczne w obrazie biopsji wątroby.

W rzadkich przypadkach może rozwijać się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzuszem, często wysiękiem opłucnowym oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył lub tętnic.

- Ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych żył lub tętnic w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi jak: występowanie zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzystać z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Produktu Pregnyl nie należy stosować w celu zmniejszenia masy ciała. HCG nie ma wpływu na przemianę tłuszczową, dystrybucję tłuszczów lub apetyt.

U mężczyzn:

Leczenie przy pomocy hCG prowadzi do zwiększenia wytwarzania androgenów. Z tego powodu:

- Pacjenci z utajoną bądź jawną niewydolnością mięśnia sercowego, zaburzeniami czynności nerek, nadciśnieniem tętniczym, padaczką lub migreną (również w wywiadzie z przeszłości), powinni pozostawać pod stałą kontrolą lekarską, bowiem niekiedy zwiększenie wytwarzania androgenów, towarzyszące leczeniu może prowadzić do pogorszenia aktualnego stanu klinicznego lub nawrotu choroby.
- Chłopców przed okresem pokwitania, należy bardzo ostrożnie podawać hCG, aby uniknąć przedwczesnego zwapnienia chrząstek wzrostowych kości lub wystąpienia przedwczesnego dojrzewania płciowego. Układ kostny należy kontrolować regularnie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Pregnyl z innymi lekami; nie można wykluczyć interakcji z powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi.

Po zastosowaniu, Pregnyl może zakłócać do 10 dni immunologiczne oznaczanie hCG w surowicy lub w moczu dające fałszywy pozytywny wynik testu ciążowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Pregnyl nie powinien być stosowany w ciąży. Nie należy stosować produktu Pregnyl w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pregnyl nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko może wystąpić ogólna wysypka lub gorączka.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Pregnyl może powodować reakcje w miejscu wykonania wstrzyknięcia takie jak zasinienie, ból, zaczerwienienie, obrzęk i swędzenie. Okazjonalnie raportowano reakcje alergiczne najczęściej jako ból i lub wysypka w miejscu podania wstrzyknięcia.

U kobiet:

Zaburzenia naczyniowe

W rzadkich przypadkach zaburzenia zatorowo-zakrzepowe związane z terapią FSH/hCG, zwykle połączone z ciężkim zespołem hiperstymulacji jajników

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Wysięk opłucnowy jako powikłanie ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Ból brzucha, objawy żołądkowo-jelitowe jak nudności i biegunka związane z łagodnym zespołem hiperstymulacji jajników. Wodobrzusze, jako powikłanie ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niepożądana hiperstymulacja jajników, łagodny lub ciężki zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, patrz punkt 4.4).

Ból piersi, łagodne do umiarkowanego powiększenie jajników i torbiele jajników związane z łagodnym zespołem hiperstymulacji jajników. Duże torbiele jajników (skłonne do pęknięcia), zwykle związane z ciężkim zespołem hiperstymulacji jajników.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie masy ciała jako charakterystyczne dla ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników.

U mężczyzn:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zatrzymywanie wody i sodu obserwowano okazjonalnie po podaniu dużych dawek; jest to związane ze zwiększeniem wytwarzania androgenów

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Leczenie hCG może sporadycznie powodować ginekomastię.

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność gonadotropin uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Istnieje możliwość, że duże dawki hCG mogą prowadzić do zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS, patrz punkt 4.4)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, kod ATC: G03G A01

Pregnyl zawiera ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG o aktywności hormonu luteotropowego (LH). LH jest niezbędny do normalnego rozwoju i dojrzewania męskich i żeńskich gamet i wytwarzania steroidów przez gonady.

U kobiet:

Pregnyl podawany jest w połowie cyklu jako substytut endogenego LH, aby pobudzić ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, co prowadzi do owulacji. Pregnyl podaje się również jako substytut endogenego LH w fazie lutealnej.

U mężczyzn:

Pregnyl podawany jest do stymulacji komórek Leydiga, w celu pobudzenia wytwarzania testosteronu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Największe stężenie hCG w osoczu jest osiągane u mężczyzn po około 6 i 16 godzin po jednorazowym podaniu hCG, odpowiednio domięśniowo lub podskórnie, a u kobiet po około 20 godzinach.

Zaobserwowano ogromne zróżnicowanie osobnicze. Po podaniu domięśniowym różnica ta może być związana z odmienną dla różnych płci grubością tkanki tłuszczowej pośladka - u kobiet grubszą u niż u mężczyzn. HCG ulega przemianom metabolicznym w około 80%, głównie w nerkach. Nie stwierdza się różnic w biorównoważności hCG pomiędzy podaniem domięśniowym a podskórnym biorąc pod uwagę przedłużony czas absorpcji i widoczny okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący około 33 godziny. Biorąc pod uwagę zalecane zasady dawkowania i okres półtrwania w fazie eliminacji, kumulacji nie należy się spodziewać.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa karboksymetylocelulozy,

Jednosodowy fosforan bezwodny,

Dwusodowy fosforan bezwodny,

Mannitol

Ampulka z rozpuszczalnikiem zawiera sodu chlorek (9 mg) i wodę do wstrzykiwań (1 ml)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 15°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki produktu Pregnyl 5000 j.m. zawierają proszek odpowiadający 5000 j.m. hCG.

Opakowanie zawiera: 1 ampulkę z proszkiem + 1 ampulkę z rozpuszczalnikiem lub 3 ampułki z proszkiem i 3 ampułki z rozpuszczalnikiem

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań otrzymuje się w wyniku dodania rozpuszczalnika do proszku.

Roztwór należy zużyć natychmiast po rekonstytucji gdyż otwartej ampułki nie można ponownie zamknąć aby zagwarantować sterylność jej zawartości.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1583

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

28/02/1987, 20/05/1999, 08.07.2004, 23.05.2005, 02.12.2008

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