

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka 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 dojrzwania pęcherzyków.
- Monitorowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego.
- Zapobieganie niewydolności ciała żółtego.

U mężczyzn:

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy.
- Opóźnione dojrzwanie związane z niedomogą gonadotropową przysadki mózgowej.
- Wnętrostwo, niewynikające z przyczyny anatomicznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet:

- Indukcja owulacji w niepłodności spowodowanej brakiem owulacji lub upośledzeniem dojrzwania pęcherzyków
Zwykle, jedno wstrzyknięcie 5000 do 10 000 j.m. produktu leczniczego Pregnyl, po zakończeniu leczenia produktem leczniczym zawierającym FSH.
- Monitorowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego
Zwykle, jedno wstrzyknięcie 5000 do 10 000 j.m. produktu leczniczego Pregnyl, po zakończeniu leczenia produktem leczniczym zawierającym FSH.
- Zapobieganie niewydolności ciała żółtego
Dwa do trzech powtórzonych wstrzyknięć w dawce 1000 do 3000 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 1000 do 2000 j.m. produktu leczniczego Pregnyl dwa do trzech razy w tygodniu.
W przypadku zmniejszonej płodności produkt leczniczy Pregnyl można podawać dodatkowo z produktem leczniczym zawierającym folikulotropinę (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 leczniczego 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, niewynikające z przyczyny anatomicznej
 - poniżej 2 roku życia: 250 j.m. dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy,
 - poniżej 6 roku życia: 500 do 1000 j.m. dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy,
 - powyżej 6 roku życia: 1500 j.m. dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy.Jeżeli zachodzi taka potrzeba leczenie można powtórzyć.

Sposób podawania

Po dodaniu rozpuszczalnika do proszku, uzyskany roztwór produktu leczniczego Pregnyl należy podawać powoli domięśniowo lub podskórnio.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).
- 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.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Nieprawidłowe (inne niż menstruacyjne) krwawienie z pochwy bez znanej/rozpoznanej przyczyny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U mężczyzn i u kobiet:

Reakcje nadwrażliwości:

- Reakcje nadwrażliwości, zarówno uogólnione, jak i miejscowe; zgłoszono anafilaksję oraz obrzęk naczynioruchowy. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu leczniczego Pregnyl oraz zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia (patrz punkt 4.3).

Ogólne:

- Należy zwrócić szczególną uwagę na niekontrolowane, niezwiązane z gonadami zaburzenia endokrynologiczne (np. zaburzenia tarczycy, kory nadnerczy lub przysadki mózgowej) oraz zastosować odpowiednie leczenie.
- Nie należy stosować produktu leczniczego Pregnyl w celu zmniejszenia masy ciała. HCG nie ma wpływu na metabolizm tłuszczu, rozmieszczenie tkanki tłuszczowej lub apetyt.

Dodatkowo u kobiet:

Ciąża wielopłodowa oraz poród w ciąży wielopłodowej:

- Ciąże uzyskane drogą indukowania owulacji za pomocą gonadotropin są częściej ciążami mnogimi niż w populacji ogólnej.

Ciąża pozamaciczna:

- Ryzyko ciąży pozamacicznej jest zwiększone, u kobiet niepełnych, leczonych technikami wspomaganego rozrodu (ang. ART, Assisted Reproductive Technologies) W związku z tym ważne jest wczesne potwierdzenie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.

Poronienie:

- U kobiet poddawanych zabiegom ART, występuje więcej przypadków poronień niż w populacji ogólnej.

Wrodzone wady rozwojowe:

- Po zastosowaniu terapii ART u pacjentek 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 zwiększonym ryzykiem ciąży mnogiej. Nie ma dowodów, że stosowanie gonadotropin podczas ART związane jest ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych.

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

- OHSS jest stanem klinicznym różnym od niepowikłanego powiększenia jajników. Objawy podmiotowe i przedmiotowe łagodnego i umiarkowanego OHSS obejmują ból brzucha, nudności, biegunkę, łagodne lub umiarkowane powiększenie jajników oraz torbiele jajników. Ciężki OHSS może zagrażać życiu pacjentki. Do klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkiego OHSS należą duże torbiele jajników, ostry ból brzucha, płyn w otrzewnej, wysięk opłucnowy, płyn w opłucnej, duszność, skąpomocz, nieprawidłowości hematologiczne oraz zwiększenie masy ciała. W rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany wystąpieniem zakrzepów żylnych lub tętniczych. Zgłaszano również przypadki OHSS z towarzyszącymi przemijającymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby świadczącymi o zaburzeniach czynności wątroby i z obecnością lub bez zmian morfologicznych w biopsji wątroby.

Zaleca się przestrzeganie zalecanej dawki produktu leczniczego Pregnyl i zalecanego schematu leczenia. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Pregnyl, ponieważ podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) może spowodować wystąpienie zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS). Wystąpienie OHSS może być także spowodowane przez ciążę (endogenne hCG). Wczesne objawy OHSS występują na ogół w ciągu 10 dni po podaniu hCG i mogą być związane z nadmierną odpowiedzią jajników na stymulację gonadotropiną. Późny OHSS występuje po ponad 10 dniach po podaniu hCG, jako następstwo zmian hormonalnych pojawiających się w ciąży. Ze względu na ryzyko wystąpienia OHSS, należy kontrolować pacjentki przez co najmniej 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 lub po leczeniu produktem leczniczym Pregnyl. W pierwszym cyklu stymulacji jajników u kobiet, u których tylko częściowo znane są czynniki ryzyka, zaleca się ścisłą obserwację pod kątem występowania wczesnych podmiotowych i przedmiotowych objawów OHSS.

Należy stosować się do aktualnych standardów praktyki klinicznej mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia OHSS podczas stosowania technik wspomaganego rozrodu (ang. ART). Istotne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia OHSS ma dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników. W ramach kontroli ryzyka wystąpienia OHSS zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych rozwoju pęcherzyków 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 (ang. ART) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia OHSS w postaci 18 lub więcej pęcherzyków o średnicy 11 mm lub większej.

U pacjentek, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia OHSS lub w przypadku wystąpienia OHSS należy rozpocząć i prowadzić standardowe, odpowiednie leczenie przewidziane w OHSS.

Skręt jajnika:

Zgłoszono przypadki skrętu jajnika po leczeniu gonadotropinami, w tym również produktem leczniczym Pregnyl. Skręt jajnika może być związany z występowaniem innych zaburzeń, takich jak OHSS, ciąża, przebyte wcześniej operacje jamy brzusznej, skręt jajnika w wywiadzie oraz torbiel jajnika stwierdzona obecnie lub w przeszłości. Ryzyko uszkodzenia jajnika w wyniku ograniczenia dopływu krwi można zmniejszyć dzięki wczesnej diagnostyce i natychmiastowemu wykonaniu zabiegu odprowadzenia skrętu jajnika.

Powikłania naczyniowe:

Zgłoszono przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zarówno związane, jak i niezwiązane z OHSS) po leczeniu gonadotropinami, w tym także produktem leczniczym Pregnyl. Zakrzep wewnątrznaczyniowy powstały w naczyniu żylnym lub tętniczym może spowodować ograniczenie dopływu krwi do ważnych narządów lub do kończyn. U kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zakrzepicy, takimi jak dane z wywiadu, w tym rodzinnego, znaczna otyłość lub skłonność do zakrzepicy, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko wystąpienia żylnych lub tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. U takich kobiet należy ocenić potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka związanego z metodą zapłodnienia *in vitro*. Należy jednak zwrócić uwagę, że sama ciąża również zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Testy medyczne:

Po zastosowaniu, produkt leczniczy Pregnyl może w okresie do 10 dni powodować fałszywie dodatni wynik testu ciążowego.

Dodatkowo u mężczyzn:

Powstawanie przeciwciał:

- Podawanie hCG może doprowadzić do tworzenia się przeciwciał przeciw hCG. W rzadkich przypadkach może to prowadzić do nieskutecznego leczenia.

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), 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Po zastosowaniu, produkt leczniczy Pregnyl może zakłócać w okresie do 10 dni możliwość oznaczania stężenia hCG metodą immunologiczną w surowicy lub w moczu dające wynik fałszywie dodatni testu ciążowego.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego Pregnyl w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy stosować produktu leczniczego Pregnyl podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Pregnyl nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące w czasie leczenia przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: ogólna wysypka lub gorączka.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia (najczęściej ból i (lub) wysypka).

Częstość nieznana: miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak zasinienie, ból, zaczerwienienie, obrzęk lub swędzenie).

U kobiet:

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: choroba zakrzepowo-zatorowa związana z terapią FSH (hCG), zwykle połączona z ciężkim zespołem hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: wysięk opłucnowy, jako powikłanie ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, objawy żołądkowo-jelitowe (takie jak nudności i biegunka) związane z łagodnym zespołem hiperstymulacji jajników.

Częstość nieznana: wodobrzusze, jako powikłanie ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: łagodny niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, patrz punkt 4.4), ból piersi, łagodne do umiarkowanego powiększenie jajników i torbiele jajników związane z łagodnym zespołem hiperstymulacji jajników.

Niezbyt często: ciężki zespół hiperstymulacji jajników.

Częstość nieznana: duże torbiele jajników (skłonne do pęknięcia), zwykle związane z ciężkim zespołem hiperstymulacji jajników.

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała charakterystyczne dla ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników.

U mężczyzn:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: zatrzymywanie wody i sodu obserwowano po podaniu dużych dawek; jest to związane ze zwiększeniem wytwarzania androgenów.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: leczenie hCG może powodować ginekomastię.

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, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Produkt leczniczy 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:

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

U mężczyzn:

Produkt leczniczy Pregnyl podawany jest w celu stymulacji komórek Leydiga do wytwarzania testosteronu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Największe stężenie hCG w osoczu jest osiągnięte 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 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

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
karmeloza sodowa,
sodu diwodorofosforan dwuwodny,

disodu fosforan dwuwodny,
mannitol.

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Nie należy stosować tego produktu leczniczego po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po rekonstytucji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy Pregnyl należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C, chronić od światła. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki produktu leczniczego Pregnyl zawierają proszek odpowiadający 5000 j.m. hCG.

Fiolki z rozpuszczalnikiem zawierają 9 mg sodu chlorku i 1 ml wody do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera: 1 fiolkę z proszkiem + 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem po 1 ml lub 3 fiolki z proszkiem i 3 fiolki z rozpuszczalnikiem po 1 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Roztwór należy zużyć natychmiast po rekonstytucji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1583

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lutego 1987 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 maja 2015 r.

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