

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pregnyl 5000 i.e./ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Pregnyl je sestavljeno iz praška in vehikla za raztopino za injiciranje. Zdravilna učinkovina je humani horionski gonadotropin (HCG), ki ga pridobivamo iz seča nosečih žensk in deluje kot luteinizirajoči hormon (LH).

1 ampula s praškom vsebuje 5000 i.e. humanega horionskega gonadotropina.

1 ampula z vehiklom vsebuje 1 ml vehikla.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. Prašek je bel, suh prašek ali pogača. Vehikel (1 ml) je bistra in brezbarvna vodna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri ženskah:

- indukcija ovulacije v primeru zmanjšane plodnosti zaradi anovulacije ali motenj v zorenju foliklov,
- priprava foliklov za punkcijo v programih nadzorovane ovarijske hiperstimulacije (za tehnike asistirane reprodukcije (ART)),
- podpora lutealne faze

Pri moških:

- hipogonadotropni hipogonadizem (pozitiven odziv na zdravljenje z gonadotropini so pokazali tudi primeri idiopatičnih dispermij),
- zapoznela puberteta v povezavi z nezadostnim izločanjem gonadotropnih hormonov iz žleze hipofize,
- kriptorhizem, ki ni posledica anatomske obstrukcije

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje pri ženskah:

• Indukcija ovulacije v primeru zmanjšane plodnosti zaradi anovulacije ali motenj v zorenju foliklov
Običajni odmerek je 1 injekcija 5000 do 10000 i.e. zdravila Pregnyl za zaključek zdravljenja z zdravilom, ki vsebuje folitropin (FSH).

• Priprava foliklov za punkcijo v programih nadzorovane ovarijske hiperstimulacije
Običajni odmerek je 1 injekcija 5000 do 10000 i.e. zdravila Pregnyl za zaključek zdravljenja z zdravilom, ki vsebuje folitropin (FSH).

• Podpora lutealne faze

Dva do trije zaporedni odmerki injekcij po 1000 do 3000 i.e. v obdobju devetih dni po ovulaciji ali prenosu zarodka (na primer na 3., 6. ali 9. dan po indukciji ovulacije).

Odmerjanje pri moških:

• Hipogonadotropni hipogonadizem

Odmerek je 1000-2000 i.e. zdravila Pregnyl, dva- do trikrat na teden. Če je glavna težava subfertilnost, lahko dajemo dodatne odmerke zdravila, ki vsebuje folitropin (FSH), dva do trikrat na teden. Za klinično pomembno izboljšanje spermatogeneze mora zdravljenje trajati vsaj tri mesece. Med tem zdravljenjem moramo prekiniti nadomestno zdravljenje s testosteronom. Ko se stanje izboljša, ga lahko včasih vzdržujemo samo z dajanjem HCG.

• Zapoznela puberteta v povezavi z nezadostnim izločanjem gonadotropnih hormonov iz žleze hipofize,

Odmerek je 1500 i.e. zdravila Pregnyl dva- do trikrat na teden. Zdravljenje naj traja vsaj šest mesecev.

• Kriptorhizem ki ni posledica anatomske obstrukcije,

- pri dečkih mlajših od 2 let : Odmerek je 250 i.e. dvakrat na teden, zdravljenje traja šest tednov (za navodila za pripravo odmerkov, manjših od 1000 i.e., glejte poglavje 6.6),
 - pri dečkih mlajših od 6 let: Odmerek je 500 – 1000 i.e. dvakrat na teden, zdravljenje traja šest tednov (za navodila za pripravo odmerkov, manjših od 1000 i.e., glejte poglavje 6.6),
 - pri dečkih starejših od šest let: Odmerek je 1500 i.e. dvakrat na teden, zdravljenje traja šest tednov.
- Če je potrebno, zdravljenje lahko ponovimo.

Način dajanja

Prašku dodamo vehikel. Tako rekonstituirano raztopino zdravila Pregnyl počasi injiciramo intramuskularno ali subkutano.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na humane gonadotropine ali katero koli pomožno snov zdravila Pregnyl,
- od spolnih hormonov odvisni tumorji (potrjen tumor ali sum na tak tumor), na primer karcinom jajčnikov, dojke ali maternice pri ženskah in karcinom prostate ali prsnih žlez pri moških,
- malformacije spolnih organov, ki so nezdržljive z nosečnostjo,
- fibroidni tumorji maternice, ki so nezdržljivi z nosečnostjo

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri ženskah:

- Pri nosečnosti po indukciji ovulacije z gonadotropini je tveganje za večplodno nosečnost povečano.
- Ker imajo neplodne ženske vključene v postopke oploditve s pomočjo tehnik asistirane reprodukcije (ART), še posebej pa s pomočjo postopka oploditve izven telesa (IVF), pogosto nepravilnosti v jajcevodih, je pri njih tudi povečano tveganje za izvenmaternično nosečnost. Zato moramo maternično nosečnost potrditi z ultrazvočno preiskavo.
- V primerjavi z normalno populacijo je pri ženskah, vključenih v postopke oploditve s tehnikami asistirane reprodukcije (ART), povečana tudi nevarnost splava.
- Izključiti moramo tudi nenadzorovane ne-gonadne endokrinopatije (na primer motnje v delovanju ščitnice, adrenalne žleze ali hipofize).
- Po uporabi tehnik asistira ne reprodukcije (ART) je incidenca kongenitalnih malformacij lahko nekoliko večja kot po spontani zanositvi. Menijo, da je večja incidenca predvsem posledica razlik v značilnostih staršev (npr. starosti pri ženski in lastnosti sperme pri moškem) in večje incidence multiplih nosečnosti po ART in ni nobenih dokazov, da uporaba gonadotropinov med ART povzroča povečano tveganje za kongenitalne malformacije.

- Neželena prekomerna stimulacija jajčnikov

Pri bolnicah, zdravljenih zaradi zmanjšane plodnosti zaradi anovulacije ali motenj v zorenju foliklov lahko predhodna uporaba pripravkov, ki vsebujejo FSH povzroči neželjeno čezmerno stimulacijo jajčnikov. Zato je potrebno ultrazvočno pregledovanje jajčnikov glede zorenja jajčec in določitev plazemskega estradiola pred uvedbo zdravljenja s FSH in v rednih časovnih presledkih v času zdravljenja s FSH. Raven estradiola se lahko zveča zelo hitro, na primer za več kot dvakrat dnevno v dveh ali treh zaporednih dneh in lahko doseže izjemno visoke vrednosti. Diagnozo neželene prekomerne stimulacije jajčnikov lahko potrdimo z ultrazvočno preiskavo. Če pride do neželene prekomerne stimulacije jajčnikov (razen med postopkom oploditve s pomočjo IVF/ET, GIFT ali ICSI), moramo zdravljenje z FSH takoj prekiniti. V tem primeru se moramo izogibati zanositvi in zdravljenje s zdravilom Pregnyl opustiti, ker bi lahko dajanje LH-aktivnega gonadotropina v tem stanju, poleg večkratne ovulacije, povzročilo tudi sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). To opozorilo še posebno velja za ženske s policističnimi ovariji. Klinični znaki blagega sindroma ovarijske hiperstimulacije so prebavne težave (bolečine v trebuhu, slabost, driska), boleče dojke in blago do zmerno povečanje jajčnikov in ovarijskih cist.

V redkih primerih nastanejo resne ovarijske hiperstimulacije, ki so lahko življenjsko nevarne. Zanje so značilne velike ovarijske ciste (ki lahko počijo), ascites, povečana telesna masa, pogosto hidrotoraks in včasih tudi tromboembolični zapleti.

- Pri ženskah, ki so nagnjene k trombozi zaradi tromboze v anamnezi ali v družini, pri ženskah z močno povečano telesno maso (indeks telesne mase $>30 \text{ kg/m}^2$) ali pri ženskah s trombofilijo se med zdravljenjem z gonadotropini lahko poveča nevarnost venskih ali tromboemboličnih zapletov. Pri takih ženskah moramo pretehtati tveganje in korist IVF postopka za bolnico. Vendar pa je potrebno poudariti, da tudi sama nosečnost predstavlja povečano tveganje za trombozo.

- Zdravila Pregnyl ne smemo uporabljati za zmanjševanje telesne mase. HCG tudi ne vpliva na presnovo maščob, njihovo razporeditev ali na apetit.

Pri moškem:

Zdravljenje z HCG povzroča prekomerno nastajanje androgenov. Zato:

- bolnikom s prikrito ali ugotovljeno odpovedjo srca, zmanjšanim ledvičnim delovanjem, zvišanim krvnim tlakom, epilepsijo ali migreno (ali bolnikom z omenjenimi boleznimi v anamnezi) dajemo zdravilo Pregnyl pod strogim zdravniškim nadzorom, ker povišani androgeni lahko povzročijo poslabšanje osnovne bolezni ali njen ponoven pojav.

- HCG dajemo previdno dečkom v predpubertetnem obdobju, da ne bi prišlo do prezgodnjega zakostenevanja epifiznih hrustancev in prezgodnjih spolnih znakov. Potreben je reden nadzor zorenja kosti.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja zdravila Pregnyl z drugimi zdravili niso proučevali, zato ni mogoče izključiti njegovih interakcij s pogosto uporabljenimi zdravili.

Po uporabi zdravila Pregnyl lahko le-to do deset dni ovira imunsko določitev hCG v serumu ali seču in tako povzroči lažno pozitiven izvid nosečnostnega testa.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo Pregnyl lahko uporabljamo v podporo lutealni fazi, vendar ga ne smemo uporabljati kasneje v nosečnosti. Med dojenjem ga ne smemo uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ne vpliva na budnost in koncentracijo bolnika.

4.8 Neželeni učinki

Uporabljene so naslednje opredelitve pogostnosti:

- zelo pogosti: > 1/10,
- pogosti: > 1/100, < 1/10,
- občasni: > 1/1000, < 1/100,
- redki: > 1/10.000, < 1/1000,
- zelo redki: < 1/10.000, vključno s posameznimi primeri.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme

Bolezni imunskega sistema:

Redko se lahko pojavijo splošne reakcije z izpuščaji ali vročino.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pri uporabi gonadotropinskih pripravkov iz seča so poročali o reakcijah na mestu injiciranja kot so na primer poškodba, bolečina, rdečica, oteklina in srbenje. Občasno se lahko pojavijo alergijske reakcije, ki se kažejo v glavnem kot bolečina ali/in izpuščaj na mestu injiciranja.

Pri ženskah:

Žilne bolezni:

V redkih primerih lahko tromboembolizem povežemo z zdravljenjem s FSH/HCG, navadno vezano z resnim sindromom prekomerne stimulacije jajčnikov (OHSS).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Hidrotoraks, kot komplikacija resnega OHSS.

Bolezni prebavil

Bolečine v trebuhu in gastrointestinalni simptomi kot slabost in driska, vezana na blag OHSS. Ascites kot komplikacija resnega OHSS.

Motnje reprodukcije in dojk

Nezaželjena hiperstimulacija jajčnikov, blag do resen sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS, glejte poglavje 4.4)

Boleče dojke, blago do zmerno povečanje jajčnikov ali ciste jajčnikov vezane z blagim OHSS. Velike ciste jajčnikov (nagnjene k temu, da počijo), navadno povezane z resnim OHSS.

Preiskave:

Pridobivanje na teži kot karakteristika resnega OHSS.

Pri moških:

Presnovne in prehranske motnje:

Občasno zdravljenje z velikimi odmerki povzroči zadrževanje vode in soli, kar je posledica prekomernega izločanja androgenov.

Motnje reprodukcije in dojk:

Zelo redko lahko zdravljenje s HCG povzroči ginekomastijo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutna toksičnost HCG urinarnih gonadotropinov je zelo majhna. Ne glede na to obstaja možnost, da prevelik odmerek hCG lahko povzroči sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS, glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gonadotropni hormoni, Oznaka ATC G03G A01

Zdravilo Pregnyl vsebuje HCG, ki deluje kot LH. LH je nujno potreben za normalno rast in dozorevanje ženskih in moških spolnih celic ter za sintezo spolnih hormonov.

Pri ženskah:

Zdravilo Pregnyl uporabljamo kot nadomestilo za endogeni LH v sredini ciklusa za spodbujanje končne faze zorenja folikla, ki vodi v ovulacijo. Zdravilo Pregnyl uporabljamo tudi za nadomeščanje endogenega LH med lutealno fazo.

Pri moških:

Zdravilo Pregnyl dajemo moškim za spodbujanje Leydigovih celic za pospeševanje sinteze testosterona.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Pri moških dosežemo najvišjo plazemsko koncentracijo HCG po približno šestih oziroma šestnajstih urah po enkratni intramuskularni oziroma subkutani injekciji, pri ženskah pa po približno dvajsetih urah. Čeprav obstajajo razlike med posamezniki, je verjetno razlika med spoloma pri intramuskularni injekciji povezana z debelino maščobe v glutealnem delu, ki je pri ženskah večja kot pri moških.

Presnova

Približno 80 % HCG se presnovi, večinoma v ledvicah.

Izločanje

Glede na velikost absorpcije in razpolovni čas izločanja, ki je približno 33 ur, sta intramuskularni in subkutani način dajanja HCG bioekvivalentna.

Ob upoštevanju priporočene sheme zdravljenja in razpolovnega časa izločanja ni pričakovati kopičenja HCG v telesu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije niso bile opravljene. Na podlagi obsežnih kliničnih izkušenj pa ni pričakovati tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek za injekcijo vsebuje:

- manitol,
- brezvodni natrijev hidrogenfosfat
- brezvodni natrijev dihidrogenfosfat
- natrijev karmelozat

Ampula z vehiklom vsebuje:

- natrijev klorid
- vodo za injekcije

JAZMP-U-25.02.2013

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 15 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo!

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik za prašek in za vehikel je steklena ampula (brezbarvno steklo tipa I).

1 ampula s praškom za raztopino za injiciranje vsebuje 5000 i.e. HCG.

1 ampula z vehiklom vsebuje 1 ml vehikla (natrijev klorid 9 mg in voda za injekcije 1 ml).

Zdravilo Pregnyl je na voljo v pakiranjih po:

- 3 ampule s praškom in 3 ampule z vehiklom
- 1 ampula s praškom in 1 ampula z vehiklom

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Prašek za raztopino za injiciranje raztopimo z dodatkom 1 ml vehikla.

Navodila za pripravo odmerkov, manjših od 1000 i.e., v sterilni viali:

1. dodajte 1 ml rekonstituirane raztopine zdravila Pregnyl 5000 i.e./ml,
2. dodajte 4 ml sterilnega 0,9 % natrijevega klorida,
3. vsebino nežno vrtite, dokler ni premešana,
4. vzemite 0,25 ml (250 i.e.) ali 0,5 ml (500 i.e.) razredčene raztopine zdravila Pregnyl za injiciranje in jo takoj uporabite,
5. zavržite preostalo razredčeno raztopino zdravila Pregnyl.

Ker odprte ampule ne moremo ponovno neprodušno zapreti, da bi zagotovili sterilnost njene vsebine, moramo raztopino uporabiti takoj po rekonstituciji.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-848/09 (s tremi ampulami)

5363-I-849/09 (z eno ampulo)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum podaljšanja DzP: 09.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.02.2013