

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Puregon 150 UI/0,18 ml soluție injectabilă
Puregon 300 UI/0,36 ml soluție injectabilă
Puregon 600 UI/0,72 ml soluție injectabilă
Puregon 900 UI/1,08 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Puregon 150 UI/0,18 ml soluție injectabilă

Un cartuș conține o doză totală netă de 150 UI hormon foliculostimulant (FSH) recombinat în 0,18 ml soluție apoasă. Soluția injectabilă conține substanța activă folitropină beta, produsă prin inginerie genetică pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc (COH), într-o concentrație de 833 UI/ml în soluție apoasă. Această concentrație corespunde la 83,3 micrograme de proteină/ml (bioactivitate specifică *in vivo* egală cu aproximativ 10000 UI FSH/mg proteină).

Puregon 300 UI/0,36 ml soluție injectabilă

Un cartuș conține o doză totală netă de 300 UI hormon foliculostimulant (FSH) recombinat în 0,36 ml soluție apoasă. Soluția injectabilă conține substanța activă folitropină beta, produsă prin inginerie genetică pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc (COH), într-o concentrație de 833 UI/ml în soluție apoasă. Această concentrație corespunde la 83,3 micrograme de proteină/ml (bioactivitate specifică *in vivo* egală cu aproximativ 10000 UI FSH/mg proteină).

Puregon 600 UI/0,72 ml soluție injectabilă

Un cartuș conține o doză totală netă de 600 UI hormon foliculostimulant (FSH) recombinat în 0,72 ml soluție apoasă. Soluția injectabilă conține substanța activă folitropină beta, produsă prin inginerie genetică pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc (COH), într-o concentrație de 833 UI/ml în soluție apoasă. Această concentrație corespunde la 83,3 micrograme de proteină/ml (bioactivitate specifică *in vivo* egală cu aproximativ 10000 UI FSH/mg proteină).

Puregon 900 UI/1,08 ml soluție injectabilă

Un cartuș conține o doză totală netă de 900 UI hormon foliculostimulant (FSH) recombinat în 1,08 ml soluție apoasă. Soluția injectabilă conține substanța activă folitropină beta, produsă prin inginerie genetică pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc (COH), într-o concentrație de 833 UI/ml în soluție apoasă. Această concentrație corespunde la 83,3 micrograme de proteină/ml (bioactivitate specifică *in vivo* egală cu aproximativ 10000 UI FSH/mg proteină).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Acest medicament conține alcool benzilic 10 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede și fără culoare.

În cartușe, realizate pentru a fi folosite împreună cu un injector stilou.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

La femei adulte:

Puregon este indicat pentru tratamentul infertilității la femei în următoarele situații clinice:

- Anovulație (inclusiv sindromul ovarelor polichistice SOP) la femei care nu au răspuns la tratamentul cu citrat de clomifen.
- Hiperstimularea ovariană controlată pentru inducerea dezvoltării de foliculi multipli în programe de reproducere asistată medical [de exemplu fertilizare *in vitro*/transfer de embrion (FIV/TE), transfer intrafalopian de gameți (GIFT) și injectarea intracitoplasmatică a spermei (ICSI)].

La bărbați adulți:

- Deficit de spermatogeneză datorat hipogonadismului hipogonadotropic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Puregon trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul problemelor de fertilitate.

Prima injecție cu Puregon trebuie efectuată sub supraveghere medicală directă.

Doze

Dozarea la femei

Există mari variații inter- și intra-individuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. De aceea, dozarea trebuie ajustată individual, în funcție de răspunsul ovarian. Aceasta necesită evaluarea cu ultrasunete a dezvoltării foliculare. Determinarea concomitentă a concentrațiilor plasmatice de estradiol poate fi de asemenea utilă.

Când se utilizează injectorul stilou trebuie să se realizeze că stiloul este un dispozitiv de precizie care furnizează cu acuratețe doza pentru care este setat. S-a arătat că în medie este dată de către stilou o cantitate cu 18 % mai mare de FSH comparativ cu o seringă convențională. Aceasta poate avea importanță în special când se face schimb între injectorul stilou și o seringă convențională în cadrul unui ciclu de tratament. În special când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

Pe baza rezultatelor din studiile clinice comparative, se consideră adecvată administrarea unei doze totale mai mici de Puregon pe o perioadă mai scurtă de tratament decât cea de FSH urinar utilizată uzual, nu numai pentru a optimiza dezvoltarea foliculară, dar și pentru a reduce riscul unei hiperstimulări ovariene nedorite (vezi pct. 5.1).

Experiența clinică cu Puregon se bazează pe maximum 3 cicluri de tratament pentru ambele indicații. Experiența de până acum în FIV indică faptul că, în general, rata de succes a tratamentului rămâne stabilă pentru primele patru încercări și apoi scade treptat.

- Anovulația
O schemă de tratament secvențial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 UI Puregon. Doza inițială se menține cel puțin 7 zile. Dacă nu există niciun răspuns ovarian, doza zilnică este crescută treptat până când creșterea foliculară și/sau concentrațiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creștere zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol de 40–100%. Apoi se menține doza zilnică până când se obțin condițiile pre-ovulatorii. Condițiile pre-ovulatorii sunt obținute atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puțin 18 mm în diametru și/sau sunt atinse concentrații plasmatice de estradiol de 300–900 picograme/ml (1000–3000 pmol/l). De obicei, sunt suficiente 7 până la 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de Puregon și ovulația poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentrațiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile consecutive.

Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezența unor foliculi pre-ovulatorii multipli care depășesc 14 mm semnaleză riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de hCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

- Hiperstimularea ovariană controlată în programe de reproducere asistate medical

Sunt utilizate diferite protocoale de stimulare. Este recomandată o doză inițială de 100–225 UI cel puțin în primele 4 zile. După aceea, doza trebuie ajustată individual, în funcție de răspunsul ovarian. În studiile clinice s-a arătat că sunt suficiente doze de întreținere cuprinse între 75-375 UI pentru șase până la douăsprezece zile, cu toate că poate fi necesar și un tratament mai îndelungat.

Puregon poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu un agonist sau antagonist GnRH pentru a preveni luteinizarea prematură. Când se folosește un agonist GnRH, poate fi necesară o doză totală mai mare de Puregon pentru a obține un răspuns folicular adecvat.

Răspunsul ovarian este monitorizat prin evaluare cu ultrasunete. Determinarea concomitentă a concentrațiilor plasmatice de estradiol poate fi de asemenea utilă. Atunci când evaluarea cu ultrasunete indică prezența a cel puțin trei foliculi de 16–20 mm și există dovada unui răspuns bun al estradiolului (concentrații plasmatice de aproximativ 300-400 pg/ml (1000-1300 pmol/l) pentru fiecare folicul cu un diametru mai mare de 18 mm), faza finală de maturare a foliculilor este indusă prin administrarea de hCG. Recuperarea ovocitului se realizează 34-35 ore mai târziu.

Dozarea la bărbați

Puregon trebuie administrat în doză de 450 UI/săptămână, preferabil fracționat în 3 doze a 150 UI, concomitent cu hCG. Tratamentul cu Puregon și hCG trebuie continuat timp de cel puțin 3-4 luni înainte de a se aștepta ameliorarea spermatogenezei. Pentru a evalua răspunsul, este recomandată analiza lichidului seminal la 4-6 luni după începerea tratamentului. În cazul în care, după această perioadă, pacientul nu a răspuns la tratament, se poate continua terapia combinată; experiența clinică curentă indică faptul că pentru obținerea spermatogenezei poate fi necesară continuarea acestui tratament până la 18 luni sau mai mult.

Copii și adolescenți

Puregon nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația aprobată.

Mod de administrare

Puregon soluție injectabilă în cartușe a fost creat pentru a fi folosit în Puregon Pen, și trebuie administrat subcutanat. Locul de injecție trebuie alternat pentru a preveni lipoatrofia.

Utilizând stiloul injector, injecția Puregon poate fi efectuată de către pacient, cu condiția să primească instrucțiunile necesare de la medic. Înainte de a utiliza stiloul injector, trebuie citite cu atenție instrucțiunile de utilizare.

4.3 Contraindicații

Pentru bărbați și femei

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tumori ale ovarului, sânului, uterului, testiculului, hipofizei sau hipotalamusului.
- Insuficiență ovariană primară.

Adițional pentru femei

- Hemoragii vaginale nediagnosticate
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu sindromul ovarelor polichistice (SOP).
- Malformații ale organelor sexuale, incompatibile cu sarcina.
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate la antibiotice

- Puregon poate să conțină urme de streptomycină și/sau neomicină. Aceste antibiotice pot provoca reacții de hipersensibilitate la persoanele sensibile.

Evaluarea infertilității înainte de începerea tratamentului

- Înainte de începerea tratamentului, după caz, trebuie evaluată infertilitatea cuplului. În special, pacienții trebuie evaluați pentru hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, hiperprolactinemie și tumori hipofizare sau hipotalamice, și trebuie administrat tratament adecvat.

La femei

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO)

SHSO este un eveniment medical diferit de mărirea necomplicată a ovarelor în volum. Semnele și simptomele clinice ale SHSO ușor și moderat sunt durere abdominală, greață, diaree, mărire ușoară până la moderată în volum a ovarelor și chisturi ovariene. SHSO sever poate pune viața în pericol. Semnele clinice și simptomele SHSO sever sunt chisturi ovariene mari, durere abdominală acută, ascită, pleurezie, hidrotorax, dispnee, oligurie, anomalii hematologice și creștere ponderală. În cazuri rare, tromboembolismul venos sau arterial poate surveni în asociere cu SHSO. Anomalii tranzitorii ale testelor funcționale hepatice sugestive pentru disfuncția hepatică, cu sau fără modificări morfologice la biopsia hepatică, au fost de asemenea raportate în asociere cu SHSO.

SHSO poate fi cauzat de administrarea gonadotropinei corionice umane (hCG) și de sarcină (hCG endogen). SHSO precoce apare de regulă în primele 10 zile de la administrarea hCG și poate fi asociat cu un răspuns ovarian excesiv la stimularea gonadotropinică. SHSO tardiv apare la peste 10 zile după administrarea hCG, ca o consecință a schimbărilor hormonale din sarcină. Din cauza riscului de apariție a SHSO, pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

Femeile cu factori de risc cunoscuți pentru un răspuns ovarian mare pot fi predispușe, în mod special, la apariția SHSO în timpul sau după tratamentul cu Puregon. Pentru femeile la care se efectuează primul ciclu de stimulare ovariană, pentru care factorii de risc sunt numai parțial cunoscuți, se recomandă monitorizarea atentă pentru semne și simptome precoce de SHSO.

Urmăriți practica clinică curentă pentru reducerea riscului de SHSO în timpul Tehnicilor de Reproducere Asistată (TRA). Complanța față de doza de Puregon și schema de tratament recomandate și monitorizarea atentă a răspunsului ovarian sunt importante pentru a reduce riscul de SHSO. Pentru a monitoriza riscul de SHSO, trebuie efectuate evaluări ecografice ale dezvoltării foliculare înainte de tratament și la intervale regulate în timpul tratamentului; determinarea concomitentă a concentrațiilor plasmatice de estradiol poate fi de asemenea utilă. În TRA există un risc crescut de SHSO atunci când sunt 18 sau mai mulți foliculi cu diametrul de 11 mm sau mai mare.

În cazul în care se dezvoltă SHSO, abordarea terapeutică standard și adecvată a SHSO trebuie implementată și urmată.

Sarcini multiple

Sarcinile și nașterile multiple au fost raportate în cazul tuturor tratamentelor cu gonadotropine, inclusiv Puregon. Sarcinile multiple, în special de rang înalt duc la creșterea riscului de complicații nedorite materne (complicații ale sarcinii și nașterii) și perinatale (greutate mică la naștere). Pentru femei cu anovulație cărora li se induce ovulația, monitorizarea dezvoltării foliculare cu ecografie transvaginală poate ajuta în a determina dacă se poate continua sau nu ciclul de tratament, în scopul de

a reduce riscul de sarcini multiple. Determinarea concomitentă a concentrațiilor plasmatice de estradiol poate fi de asemenea utilă. Înainte de începerea tratamentului pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul potențial de sarcini multiple.

La femeile la care se efectuează Tehnici de Reproducere Asistată (TRA), riscul de sarcină multiplă este legat în principal de numărul de embrioni transferați. Atunci când este utilizat pentru un ciclu de inducere a ovulației, ajustarea adecvată a dozei de FSH ar trebui să împiedice dezvoltarea foliculilor multipli.

Sarcină ectopică

Femeile infertile care urmează TRA au o incidență crescută a sarcinilor ectopice. De aceea, este importantă confirmarea ecografică precoce a faptului că sarcina este intrauterină.

Avort spontan

La femeile care urmează tehnici de reproducere asistată rata de pierdere a sarcinii este mai mare decât la populația normală.

Complicații vasculare

Evenimente tromboembolice, atât în asociere cu precum și separat de SHSO, au fost raportate după tratamentul cu gonadotropine, inclusiv Puregon. Tromboza intravasculară, care poate proveni din vasele venoase sau arteriale, poate duce la reducerea fluxului de sânge către organele vitale sau extremități. La femeile cu factori de risc general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice cum sunt antecedentele heredocolaterale sau personale, obezitatea severă sau trombofilia, tratamentul cu gonadotropine, inclusiv Puregon, poate crește suplimentar acest risc. La aceste femei, beneficiile administrării gonadotropinelor, inclusiv Puregon, trebuie considerate în raport cu riscurile. Trebuie remarcat, cu toate acestea, că sarcina în sine asociază de asemenea un risc crescut de tromboză.

Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor mai crescută decât după concepția naturală. Se consideră că aceasta s-ar datora diferențelor caracteristicilor parentale (ex. vârsta mamei, caracteristicile spermei) și sarcinilor multiple.

Torsiune ovariană

Torsiunea ovariană a fost raportată după tratamentul cu gonadotropine, inclusiv Puregon. Torsiunea ovariană poate fi asociată cu alți factori de risc cum ar fi SHSO, sarcină, intervenții chirurgicale abdominale anterioare, torsiune ovariană în antecedente, chist ovarian și ovare polichistice anterioare sau actuale. Deteriorarea ovarului datorată aportului redus de sânge poate fi redusă prin diagnosticare precoce și detorsiune imediată.

Neoplasm ovarian și alte neoplasme ale sistemului de reproducere

Au fost raportate tumori atât benigne cât și maligne, apărute la nivelul ovarelor sau al altor organe ale aparatului reproducător la femei care au urmat mai multe regimuri terapeutice pentru tratamentul infertilității. Nu s-a stabilit dacă tratamentul cu gonadotropine crește riscul de apariție al acestor tumori la femeile infertile.

Alte afecțiuni medicale

Afecțiunile medicale care contraindică sarcina trebuie să fie, de asemenea, evaluate înainte de începerea tratamentului cu Puregon.

La bărbați

Insuficiență testiculară primară

Concentrațiile crescute de FSH endogen la bărbați indică o insuficiență testiculară primară. Acești pacienți nu răspund la tratamentul cu Puregon/hCG.

Alcool benzilic

Alcoolul bezilic poate determina reacții anafilactoide.

Cantități mari de alcool benzilic pot provoca acidoză metabolică. Trebuie luate precauții speciale la prescrierea Puregon la femei gravide sau care alăptează și pacienților cu afecțiuni ale ficatului sau rinichilor.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă de Puregon și citrat de clomifen poate crește răspunsul folicular. După desensibilizarea hipofizară indusă printr-un agonist GnRH, poate fi necesară o doză mai mare de Puregon pentru a obține un răspuns folicular adecvat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Puregon este utilizat în tratamentul femeilor supuse inducerii ovariene sau hiperstimulării ovariene controlate în cadrul programelor de reproducere asistată. La bărbați Puregon este utilizat în tratamentul deficitului de spermatogeneză datorat hipogonadismului hipogonadotrop. Pentru doze și mod de administrare vezi pct. 4.2

Sarcina

Utilizarea Puregon în timpul sarcinii nu este indicată. În caz de expunere accidentală în timpul sarcinii, datele clinice nu sunt suficiente pentru a exclude un efect teratogen al FSH recombinat. Cu toate acestea, până în prezent nu a fost raportat niciun efect malformativ specific. Nu s-au observat efecte teratogene în studii pe animale.

Alăptarea

Nu există informații disponibile din studii clinice sau pe animale privind excreția de folitropină beta în lapte. Este puțin probabil ca folitropină beta să fie excretată în laptele uman datorită greutatei sale moleculare mari. Dacă folitropină beta ar fi excretată în laptele uman, aceasta ar fi distrusă în tractul gastrointestinal al copilului. Folitropină beta poate afecta producerea de lapte.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Puregon nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Utilizarea clinică de Puregon pe cale intramusculară sau subcutanată poate duce la reacții locale la locul injectării (3% din toți pacienții tratați). Majoritatea acestor reacții locale sunt ușoare și tranzitorii. Reacții de hipersensibilitate generalizată -au fost observate mai puțin frecvent (aproximativ 0,2% din toți pacienții tratați cu folitropină beta).

Tratament la femei:

La aproximativ 4% dintre femeile tratate cu folitropină beta în cadrul studiilor clinice, au fost raportate semne și simptome în legătură cu sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO) (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse asociate cu acest sindrom includ durere pelvină și/sau congestie, durere abdominală și/sau distensie, acuze la nivelul sânului sau mărirea ovariană.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse la folitropină beta, raportate în studiile clinice cu femei, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență; frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Distensie abdominală Durere abdominală
	Mai puțin frecvente	Disconfort abdominal Constipație Diaree Greață
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	SHSO Durere pelvină
	Mai puțin frecvente	Acuze la nivelul sânului ¹ Metrorație Chist ovarian Mărire ovariană Torsiune ovariană Mărire uterină Hemoragie vaginală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacție la locul injectării ²
	Mai puțin frecvente	Reacție de hipersensibilitate generalizată ³

1. Acuzele la nivelul sânului includ sensibilitate, durere și/sau angorjare și mamelon dureros
2. Reacțiile locale la nivelul locului de injectare includ hematom, durere, roșeață, edem și prurit
3. Reacția de hipersensibilitate generalizată include eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit

În plus, au fost raportate sarcină ectopică, avort și sarcini multiple. Acestea au fost considerate a avea legătură cu TRA sau sarcina ulterioară.

În cazuri rare, tromboembolismul a fost asociat cu tratamentul cu folitropină beta/hCG ca și în tratamentul cu alte gonadotropine.

Tratament la bărbați:

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse cu folitropină beta, raportate în studiile clinice cu bărbați (30 pacienți dozați), conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență; frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență¹	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Acnee Erupții cutanate
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Chist epididimal Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacție la locul injectării ²

1. Reacțiile adverse raportate numai o dată sunt enumerate ca frecvente pentru că un singur raport ridică frecvența peste 1%.
2. Reacțiile locale la locul injectării includ indurație și durere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478 RO, e mail: adr@anm.ro, Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date despre toxicitatea acută a Puregon la om, dar în studiile la animale s-a arătat că toxicitatea acută a Puregon și a preparatelor gonadotropinice urinare a fost foarte mică. O doză prea mare de FSH poate duce la hiperstimularea ovarelor (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, gonadotropine; codul ATC: G03GA06.

Puregon conține FSH recombinat. Acesta este produs printr-o tehnologie de recombinare a ADN, utilizând o linie celulară ovariană de hamster chinezesc transfectată cu subunități genice de FSH uman. Secvența primară de aminoacizi este identică cu cea a FSH-ului uman natural. Se cunoaște existența unor mici diferențe în structura lanțului carbohidrat.

Mecanism de acțiune

FSH este indispensabil pentru creșterea și maturarea foliculară normală și pentru producerea steroizilor gonadali. La femei, concentrația de FSH este critică pentru inițierea și durata dezvoltării foliculare și, în consecință, pentru cronologia și numărul de foliculi care ajung la maturitate. Prin urmare, Puregon poate fi utilizat pentru a stimula dezvoltarea foliculară și producerea de steroizi în cazuri selecționate de afectare a funcției gonadale. În plus, Puregon poate fi utilizat pentru a provoca dezvoltarea foliculară multiplă în programele de reproducere asistată medical [de exemplu fertilizarea *in vitro*/transferul de embrion (FIV/TE), transfer intrafalopian de gameți (GIFT) și injectarea intracitoplasmatică de spermă (ICSI)]. Tratamentul cu Puregon este, în general, urmat de administrarea de hCG pentru a induce faza finală a maturării foliculare, reînceperea meiozei și ruperea foliculului.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice care au comparat FSH recombinant (folitropină beta) și FSH urinar pentru stimularea ovariană controlată, efectuate la femeile care participă la un program de Tehnici de Reproducere Asistată (TRA) și pentru inducerea ovulației (vezi tabelele 1 și 2 de mai jos), Puregon a fost mai puternic decât FSH-ul urinar, constând în o doză totală mai mică și o perioadă de tratament mai scurtă necesare pentru a declanșa maturarea foliculară.

Pentru stimularea ovariană controlată, Puregon a determinat un număr mai mare de ovocite extrase la o doză totală mai mică și într-o perioadă de tratament mai scurtă, comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabelul 1: Rezultatele studiului 37608 (studiu clinic comparativ de grup, randomizat, care a comparat siguranța și eficacitatea Puregon cu cea a FSH-ului urinar în stimularea ovariană controlată).

	Puregon (n = 546)	FSH-u (n = 361)
Numărul mediu de ovocite extrase	10,84*	8,95
Doza medie totală (nr. fiole de 75 UI)	28,5*	31,8
Durata medie de stimulare a FSH-ului (zile)	10,7*	11,3

*Diferențele dintre cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ($p < 0,05$).

Pentru inducerea ovulației, Puregon a determinat o doză totală mediană mai scăzută și o durată mediană mai scurtă a tratamentului, comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabelul 2: Rezultatele studiului 37609 (studiu clinic comparativ de grup, randomizat, care a comparat siguranța și eficacitatea Puregon cu cea a FSH-ului urinar în inducerea ovulației).

	Puregon (n = 105)	FSH-u (n = 66)
Numărul mediu de foliculi ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Doza totală mediană (UI) ^a	750*	1035
Durata mediană a tratamentului (zile) ^a	10,0*	13,0

* Diferențele dintre cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ($p < 0,05$)

^a Limitat la femeile cu ovulație indusă (Puregon, n = 76; FSH-u, n = 42).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare subcutanată de Puregon, concentrațiile maxime de FSH sunt atinse în aproximativ 12 ore. Datorită eliberării lente de la locul injecției și a unui timp de înjumătățire de aproximativ 40 ore (cuprins între 12 și 70 ore), concentrațiile de FSH rămân crescute timp de 24-48 ore. Datorită timpului de înjumătățire relativ mare, administrarea repetată a aceleiași doze va duce la concentrații plasmatică ale FSH care sunt de aproximativ 1,5–2,5 ori mai mari față de cele atinse după administrarea unei singure doze. Această creștere permite atingerea concentrațiilor terapeutice de FSH. Biodisponibilitatea absolută la administrare subcutanată de Puregon este aproximativ 77%.

Distribuție, metabolizare și eliminare

FSH-ul recombinat este biochimic foarte asemănător cu FSH-ul urinar uman și este distribuit, metabolizat și eliminat în același mod.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea unei doze unice de Puregon la șobolan nu a produs efecte semnificative toxicologice. În studii cu doze repetate la șobolan (două săptămâni) și câine (13 săptămâni), de până la 100 de ori doza umană maximă, Puregon nu a produs efecte semnificative toxicologice. Puregon nu a demonstrat potențial mutagen la testul Ames și nici în *in vitro* la testul aberațiilor cromozomiale cu limfocite umane.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Puregon soluție injectabilă conține:

Sucroză

Citrat de sodiu

L-metionină

Polisorbat 20

Alcool benzilic

Apă pentru preparate injectabile.

Este posibil ca pH-ul să fi fost ajustat cu hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După perforarea inserției de cauciuc a cartușului cu un ac produsul poate fi păstrat pentru maximum 28 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra cartușul în cutie.

Pentru ușurință în utilizare, Puregon se poate păstra de către pacient la temperaturi de sau sub 25°C pentru o singură perioadă de maxim 3 luni.

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Puregon 150 UI/0,18 ml soluție injectabilă

0,18 ml soluție în cartuș de 1,5 ml (sticlă tip I) cu un piston din cauciuc gri și un capac din aluminiu cu inserție de cauciuc.

Cutie cu 1 cartuș și 3 ace pentru a fi utilizat cu Puregon Pen.

Cartușele conțin minim 225 UI FSH-activitate în 0,270 ml soluție apoasă, fiind suficient pentru o doză totală netă de 150 UI.

Puregon 300 UI/0,36 ml soluție injectabilă

0,36 ml soluție în cartuș de 1,5 ml (sticlă tip I) cu un piston din cauciuc gri și un capac din aluminiu cu inserție de cauciuc.

Cutie cu 1 cartuș și 6 ace pentru a fi utilizat cu Puregon Pen.

Cartușele conțin minim 400 UI FSH-activitate în 0,480 ml soluție apoasă, fiind suficient pentru o doză totală netă de 300 UI.

Puregon 600 UI/0,72 ml soluție injectabilă

0,72 ml soluție în cartuș de 1,5 ml (sticlă tip I) cu un piston din cauciuc gri și un capac din aluminiu cu inserție de cauciuc.

Cutie cu 1 cartuș și 6 ace pentru a fi utilizat cu Puregon Pen.

Cartușele conțin minim 700 UI FSH-activitate în 0,840 ml soluție apoasă, fiind suficient pentru o doză totală netă de 600 UI.

Puregon 900 UI/1,08 ml soluție injectabilă

1,08 ml soluție în cartuș de 1,5 ml (sticlă tip I) cu un piston din cauciuc gri și un capac din aluminiu cu inserție de cauciuc.

Cutie cu 1 cartuș și 9 ace pentru a fi utilizat cu Puregon Pen.

Cartușele conțin minim 1025 UI FSH-activitate în 1,230 ml soluție apoasă, fiind suficient pentru o doză totală netă de 900 UI.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu utilizați dacă soluția conține particule sau nu este limpede.

Puregon soluție injectabilă a fost creat pentru a fi utilizat împreună cu Puregon Pen. Trebuie urmate cu atenție instrucțiunile de utilizare a stiloului.

Bulele de aer trebuie eliminate din cartuș înainte de injecție (vezi instrucțiunile de utilizare a stiloului).

O cantitate mică de Puregon soluție injectabilă poate rămâne în cartuș după terminarea tratamentului cu Puregon chiar și atunci când toate dozele au fost administrate corect. Pacienții trebuie instruiți să nu încerce să utilizeze soluția injectabilă Puregon rămasă, ci să arunce cartușul în mod corespunzător.

Cartușele goale nu trebuie reumplute.

Cartușele Puregon nu sunt concepute pentru a permite amestecul cu oricare alte medicamente în cartușe.

Aruncați acele folosite imediat după injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Puregon 150 UI/0,18 ml soluție injectabilă
EU/1/96/008/040

Puregon 300 UI/0,36 ml soluție injectabilă
EU/1/96/008/038

Puregon 600 UI/0,72 ml soluție injectabilă
EU/1/96/008/039

Puregon 900 UI/1,08 ml soluție injectabilă
EU/1/96/008/041

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 Mai 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 Mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

28 martie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.