SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pregnyl®; 5000 i.j./mL; prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: horionski gonadotropin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pregnyl se sastoji od zamrzavanjem osušenog praška za rastvor za injekciju i rastvarača za rekonstituciju. Aktivna supstanca je horionski gonadotropin (hCG), koji se dobija iz urina trudnica i ima aktivnost luteinizirajućeg hormona (LH).
Jedna bočica sadrži 5000 i.j. horionskog gonadotropina.
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dnevnoj dozi.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak je bele boje u obliku suvog praha ili kolača.

Rastvarač je bistar, bezbojan vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kod žena:

- indukcija ovulacije kod steriliteta usled izostanka ovulacije ili poremećaja sazrevanja folikula;
- priprema folikula za punkciju u programu kontrolisane hiperstimulacije ovarijuma (kod asistirane reprodukcije);
- podrška lutealnoj fazi

Kod muškaraca:

- hipogonadotropni hipogonadizam (takođe, slučajevi idiopatske disspermije su pokazali pozitivan odgovor na gonadotropine);
- zakasneli pubertet usled nedovoljne aktivnosti pituitarnih gonadotropina;
- kriptorhizam, koji nije uzrokovan anatomskom opstrukcijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje kod žena:

- Indukcija ovulacije kod steriliteta usled izostanka ovulacije ili poremećaja sazrevanja folikula

Obično jedna injekcija leka Pregnyl od 5 000 do 10 000 i.j. posle tretmana koji sadrži FSH.

- Priprema folikula za punkciju u programu kontrolisane hiperstimulacije ovarijuma (kod asistirane reprodukcije)

Obično jedna injekcija leka Pregnyl od 5 000 do 10 000 i.j. posle tretmana koji sadrži FSH

- Podrška lutealnoj fazi

2 - 3 ponovljene injekcije od 1000 do 3000 i.j. u roku od 9 dana posle ovulacije, ili transfera embriona (npr. 3, 6 i 9 dana posle indukcije ovulacije).

Doziranje kod muškaraca:

- Hipogonadotropni hipogonadizam

1000 - 2000 i.j. leka Pregnyl 2-3 puta nedeljno. Za lečenje steriliteta, terapiji lekom Pregnyl se može dodati preparat koji sadrži FSH 2-3 puta nedeljno. Da bi došlo do popravljanja spermatogeneze, tretman traje najmanje 3 meseca. Tokom ovog lečenja primena testosterona se prekida. Kad se postigne poboljšanje, postignuti efekat se u nekim slučajevima može održavati primenom samo hCG.

- Zakasneli pubertet usled nedovoljne aktivnosti pituitarnih gonadotropina

1500 i.j. 2-3 puta nedeljno, najmanje 6 meseci

- Kriptorhizam, koji nije uzrokovan anatomskom opstrukcijom

Deca uzrasta ispod 2 godine: 250 i.j. 2 puta nedeljno, tokom 6 nedelja;
Deca uzrasta od 2 do 6 godina: 500-1000 i.j. 2 puta nedeljno, tokom 6 nedelja;
Deca uzrasta preko 6 godina: 1500 i.j. 2 puta nedeljno, tokom 6 nedelja;
Ukoliko je potrebno tretman se može ponoviti.

Način primene
Po dodavanju rastvarača suvoj supstanci, rekonstituisani rastvor leka Pregnyl se primenjuje u vidu sporih intramuskularnih ili supkutanih injekcija.

4.3. Kontraindikacije

Kod muškaraca i žena:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Pregnyl navedenih u odeljku 6.1. (videti i odeljak 4.4).
- Dijagnostifikovani ili suspektni hormon zavisni tumori jajnika, dojke, uterusa, testisa, prostate, pituitarne žlezde ili hipotalamusa.
- Primarna gonadna insuficijencija

Dodatno kod žena:

- Malformacije reproduktivnih organa inkompatibilne sa trudnoćom.
- Fibroidni tumori uterusa inkompatabilni sa trudnoćom.
- Abnormalno (nemenstrualno) vaginalno krvarenje bez poznatog/dijagnostifikovanog porekla.
- Ovarijalne ciste ili uvećanje jajnika, koje nije povezano sa sindromom policističnih jajnika (PCOS)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod muškaraca i žena:

Reakcije hipersenzitivnosti:

- Zabeležene su reakcije hipersenzitivnosti kako genralizovane tako i lokalne; anafilaksa i angoiedem. Ukoliko postoji sumnja na reakciju preosetljivosti, treba prekinuti upotebu leka Pregnyl i proceniti druge moguće uzroke za ovaj događaj (videti odeljak 4.3)

Opšte:

- Pacijete treba proceniti na prisustvo nekontrolisanih negonadotropnih endokrinopatija (npr. tireoidni, adrenalni ili pituitarni poremećaji) i započeti odgovarajuću specifičnu terapiju.

- Aktivni sastojak ovog leka je dobijen iz humanog urina. Zbog toga, rizik od transmisije patogena (poznatih ili nepoznatih) ne može biti isključen. Nisu prijavljeni slučajevi zaraze virusom usled primene gonadotropina dobijenog iz humanog urina.
- Pacijenti sa kontrolisanim unosom natrijuma: ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dnevnoj dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.
- Pregnyl ne treba koristiti za smanjenje telesne mase. Humani horionski gonadotropin ne utiče na metabolizam i distribuciju masti, ili na apetit.

Dodatno kod žena:

Višestruka trudnoća i porođaj:
- Primenom gonadotropina sa ciljem indukcije ovulacije povećan je rizik od višestruke trudnoće.

Ektopična trudnoća:
- Kod infertilnih žena koje su u programu asistirane reproduktivne tehnologije postoji povećana incidenca ektopičnih trudnoća. Stoga je važna rana ultrazvučna potvrda da je trudnoća intrauterina.

Pobačaj:
- Pobačaji su češći kod žena podvrgnutih ART-u kao i kod anovulatornih pacijentkinja, u odnosu na normalnu populaciju.

Kongenitalne malformacije:
- Incidenca kongenitalnih malformacija nakon asistirane reproduktivne tehnike (ART) kao i kod anovulatornih pacijentkinja može biti nešto veća u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je ova nešto uvećana incidenca u vezi sa razlikama u karakteristikama roditelja (npr. starost majke, karakteristike spermatozoida) kao i sa povećanom incidencom višestrukih trudnoća nakon ART. Nema indikacija da je upotreba gonadotropina tokom ART povezana sa povećanim rizikom za pojavu kongenitalnih malformacija.

Sindrom hiperstimulacije ovarijuma (OHSS):
- OHSS je medicinsko stanje koje se razlikuje od nekomplikovanog uvećanja jajnika. Klinički znaci i simptomi blagog i umerenog hiperstimulacionog ovarijalnog sindroma su abdominalni bol, mučnina, diareja, blago do umereno povećanje ovarijuma i ovarijalnih cisti. Težak sindrom hiperstimulacije ovarijuma može da bude životno ugrožavajući. Klinički znaci i simptomi teškog OHSS-a su prisustvo velikih ovarijalnih cista, akutni abdominalni bol, ascit, pleuralna efuzija, hidrotoraks, dispneja, oligurija, hematološke abnormalnosti i uvećanje telesne mase. U retkim slučajevima, može da se javi venski ili arterijski tromboembolizam povezan sa OHSS-om. Zabeležene su prolazne poremećene vrednosti testova funkcije jetre koji ukazuju na hepatičnu disfunkciju sa ili bez morfoloških promena u biopsatu jetre a u vezi sa sindromom hiperstimulacije ovarijuma.

  OHSS može biti uzrokovan administracijom humanog horionskg gonadotropina (hCG) i trudnoćom (endogeni hCG). Rani OHSS se javlja do 10 dana nakon primene hCG i može da bude povezan sa preteranim odgovorom ovarijuma na stimulaciju gonadotropinima. Rani OHSS se javlja nakon više od 10 dana od primene hCG kao posledica hormonalnih promena u trudnoći. Zbog rizika od razvoja OHSS-a, pacijentkinje treba pratiti najmanje dve nedelje nakon primene hCG.

Žene kod kojih je poznato da postoje faktori rizika za jak ovarijalni odgovor mogu da budu naročito sklone ka razvoju hiperstimulacionog ovarijalnog sindroma za vreme ili nakon terapije lekom Pregnyl. Za žene koje započinju svoj prvi ciklus stimulacije jajnika, a za koje su faktori rizika samo delimično poznati, preporučuje se da se pažljivo nadgledaju za rane znake i simptome OHSS-a.

Da bi se smanjio rizik od OHSS-a, pre tretmana kao i u redovnim intervalima tokom terapije potrebno je obavljati ultrazvučnu kontrolu razvoja folikula. Istovremeno određivanje nivoa estradiola u serumu takođe može biti od koristi. Kod asistirane reproduktivne tehnike povećan je rizik za hiperstimulaciju ovarijuma

kada postoji 18 ili više folikula prečnika 11 mm ili više. Kada je prisutno ukupno 30 ili više folikula, preporučuje se prekid terapije hCG.

U zavisnosti od ovarijalnog odgovora, treba razmotriti sledeće korake u cilju smanjenja rizika za nastanak OHSS:

- prekinuti dalju stimulaciju gonadotropinom maksimalno 3 dana;
- prekinuti primenu hCG i obustavljanje ciklusa terapije;
- primeniti dozu hCG manju od 10000 i.j. za pokretanje finalnog sazrevanja oocita, npr. 5000 i.j urinarnog hCG ili 250 mikrograma rekombinantnog hCG (što je ekvivalntno približno 6500 i.j. urinarnog hCG);
- otkazivanje transfera svežih embriona i krioprezervacija embriona;
- izbeći primenu hCG u cilju podrške lutealnoj fazi.

Pridržavanje preporučenoj dozi leka Pregnyl i terapijom režimu i pažljivo praćenje ovarijalnog odgovora je važno za smanjenje rizika za nastanak OHSS. Ukoliko se razvije OHSS, treba primeniti standardni i odgovarajući tretman za OHSS.

Torzija ovarijuma:
Po završetku terapije gonadotropinima, uključujući i lekom Pregnyl, prijavljena je torzija ovarijuma. Ovarijalna torzija može da bude povezana sa drugim stanjima, kao što je OHSS, trudnoća, prethodna operacija abdomena, ranija istorija torzije jajnika i prethodne ili aktuelne ciste na jajncima. Oštećenje jajnika usled smanjenog dotoka krvi može da se smanji ranom dijagnostikom i hitnim uklanjanjem torzije.

Vaskularne komplikacije:
Nakon terapije gonadotropinima, uključujući i lekom Pregnyl, prijavljeni su tromboembolijski događaji koji su bili povezani ali i nevezani sa hiperstimulacijom ovarijuma. Intravaskularna tromboza, poreklom iz venskih ili arterijskih krvnih sudova, može da rezultuje smanjenim protokom krvi do vitalnih organa ili ekstremiteta.
Žene kod kojih postoje faktori rizika za pojavu tromboze, kao što su porodična predispozicija, ozbiljna gojaznost, ili trombofilija, su pod povećanim rizikom za venske i arterijske tromboembolijske komplikacije, tokom ili nakon tretmana sa gonadotropinima. U ovim slučajevima treba proceniti korist terapije u odnosu na rizik koji ona nosi. Međutim, treba imati u vidu da i trudnoća nosi sa sobom rizik za pojavu tromboze.

Medicinski testovi:

Do deset dana nakon primene leka Pregnyl, test trudnoće može dati lažno pozitivan rezultat.

Dodatno kod muškaraca:

Formiraje antitela:
- Primena hCG može da izazove formiranje antitela na hCG. U retkim slučajevima ovo može da rezultira neefektivnom terapijom.

Terapijska primena hCG dovodi do povećane produkcije androgena. Stoga:
- pacijenti, sa latentnom ili manifestnom insuficijencijom miokarda, renalnom disfunkcijom, hipertenzijom, epilepsijom ili migrenom (ili sa istorijom ovih stanja) treba da budu pod pažljivim medicinskim nadzorom s obzirom da povećana produkcija androgena može dovesti do pogoršanja, ili recidiva bolesti.

Muški pedijatrijski pacijenti:

- kod dečaka pre puberteta hCG treba pažljivo koristiti da bi se izbeglo prevremeno zatvaranje epifiza ili prerani seksualni razvoj. Rast i formiranje skeleta treba redovno pratiti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije leka Pregnyl sa drugim lekovima nisu ispitivane kod odraslih i kod pedijatrijske populacije, stoga se ne mogu isključiti interakcije sa uobičajeno korišćenim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Pregnyl nije indikovan za korišćenje u trudnoći. Nema podataka o upotrebi horionskog gonadotropina u toku trudnoće kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost kao rezultat primene hCG (videti odeljak 5.3). Mogući rizik kod ljudi je nepozant. Pregnyl se može koristiti na početku trudnoće kao podrška lutealnoj fazi, ali ga ne bi trebalo koristiti kasnije tokom trudnoće.

Dojenje
Nema dostupnih podataka iz kliničkih studija ili iz studija na zivotinjama o izlučivanju hCG u mleko. Malo je verovatno da se hCG izlučuje u humano mleko zbog velike molekularne mase. Ukoliko bi se hCG izlučivao u mleko, bio bi razgrađen u gastrointestinalnom traktu deteta.
Upotreba leka Pregnyl u toku laktacije može da bude razmotrena.

Plodnost
Pregnyl može da poboljša plodnost.
Pregnyl se koristi kod žena koje se podvrgavaju ovarijalnoj indukciji ili hiperstimulaciji ovarijuma u programu asistirane reprodukcije. Kod muškaraca, Pregnyl se koristi u terapiji smanjene spermatogeneze kao posledice hipogonadotropnog hipogonadizma.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Koliko je poznato, ovaj lek nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Intramuskularna ili supkutana administracija leka Pregnyl može da izazove lokalnu reakciju na mestu primene. Većina ovih lokalnih reakcija su blage i prolazne. U retkim slučajevima mogu se javiti generalizovane reakcije preosetljivosti. Sindrom neželjene hiperstimulacije ovarijuma (OHSS) je potencijalno ozbiljno neželjeno dejstvo leka Pregnyl.

Sledeće neželjene reakcije povezane sa primenom leka su navedene prema sistemima organima i prema učestalosti.
Učestalost je defiinisana na sledeći način: veoma česta (>1/10), česta (>1/100, <1/10), povremena (>1/1000, <1/100), retka (>1/10000, <1/1000), veoma retka (<1/10000) i nepoznata (nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema
Retko: generalizovane reakcije preosetljivosti (npr. generalizovani raš ili groznica).

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene
Retko: alergijske reakcije na mestu primene (bol i/ili raš).
Nepoznata učestalost: lokalne reakcije na mestu primene (modrica, bol, crvenilo, otok ili svrab).

Kod žena:

Vaskularni poremećaji

Retko: tromboembolizam povezan sa FSH/hCG terapijom, i obično udružen sa teškim OHSS (videti odeljak 4.4).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Nepoznata učestalost: hidrotoraks, kao znak teškog OHSS.

Gastrointestinalni poremećaji:

Često: abdominalni bol i gastrointestinalni poremećaji (kao što su nauzeja i dijareja), kao simptomi blagog OHSS.

Nepoznata učestalost: ascit, kao komplikacija teškog OHSS.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Neželjena hiperstimulacija ovarijuma, blag (često) ili težak (retko) sindrom hiperstimulacije ovarijuma (videti odeljak 4.4).

Blagi OHSS:

Bolne dojke

Blago ili osrednje uvećanje ovarijuma

Ovarijalne ciste

Abdominalni bol

Nelagodnost u abdomenu

Gastrointestinalni simptomi kao što su nauzeja, dijareja i nadutost.

Težak OHSS:

Velike ovarijalne ciste (sklone rupturama)

Akutni abdominalni bol

Ascit

Povećanje telesne mase

Hidrotoraks

U retkim slučajevima, tromboembolizam je bio povezan sa FSH/hCG terapijom

Opisani smiptomi nisu uvek povezani sa teškim OHSS.

Laboratorijska ispitivanja

Nepoznata učestalost: uvećanje telesne mase kao znak teškog OHSS.

Kod muškaraca:

Poremećaji metabolizma i ishrane

Povremeno: nakon primena visokih doza zabeleženo je zadržavanje vode i natrijuma, ovo se smatra posledicom povišene produkcije androgena.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Retko: hCG terapija može da izazove ginekomastiju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Akutna toksičnost preparata urinarnih gonadotropina je dokazano vrlo niska. Ipak, postoji mogućnost da previsoke doze hCG dovedu do sindroma hiperstimulacije ovarijuma (OHSS, videti odeljak 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Gonadotropini i drugi stimulatori ovulacije; Gonadotropini

ATC šifra: G03GA01

Lek Pregnyl sadrži hCG koji ima aktivnost LH.
LH je neophodan za normalan rast i razvoj ženskih i muških gameta i za produkciju gonadalnih steroida.

Kod žena:
Lek Pregnyl se daje kao supstitucija za endogenu sekreciju LH, u sredini ciklusa, da bi se postigla finalna faza sazrevanja folikula, što je neophodno za ovulaciju. Pregnyl se, takođe, daje kao supstitucija za endogeni LH u lutealnoj fazi.

Kod muškaraca
Pregnyl se daje da bi se stimulisale Lajdigove ćelije za proizvodnju testosterona.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija
Maksimalna koncentracija hCG u plazmi posle i.m. aplikacije hCG kod muškaraca postiže se nakon približno 6 sati, odnosno za 16 sati posle s.c. aplikacije, dok se kod žena postiže posle oko 20 sati kod oba načina primene. Pošto su primećene velike individualne razlike, razlika među polovima posle i.m. injekcije može biti uzrokovana glutealnom količinom masnog tkiva koja je kod žena izraženija.

Biotransformacija
Oko 80% primenjene doze hCG metaboliše se, i to najvećim delom u bubrezima.

Eliminacija
Utvrđeno je da su i.m. i s.c. primena bioekvivalentne u pogledu stepena resorpcije i poluvremena eliminacije koji iznosi približno 33 sata. Ukoliko se poštuje preporučeni režim doziranja, nije očekivano da dođe do akumulacije leka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Farmakološke studije bezbednosti, studije toksičnosti ponovljenih doza i studije genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Pokazano je da hCG kod miševa indukuje embrionsku i fetalnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak za rastvor za injekciju sadrži:
manitol;
natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;
dinatrijum-fosfat, dihidrat;
karmeloza-natrijum.

Rastvarač za parenteralnu upotrebu sadrži:
natrijum-hlorid (9 mg/mL);
hlorovodonična kiselina;
natrijum-hidroksid;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.
Pošto se nakon otvaranja bočice ne može garantovati sterilnost, rastvor treba upotrebiti odmah nakon rekonstitucije.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi od 2 ºC do 8ºC u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:
- bočica sa praškom za rastvor za injekciju: bezbojna stakelna bočica (tip I) sa gumenim čepom i aluminijumskim zatvaračem koji se sastoji od aluminijumskog prstena i polipropilenskog poklopca žute boje. Bočica sadrži 5000 i.j. horionskog gonadotropina.
- bočica sa rastvaračem za pareneteralnu upotrebu: stakelna bočica (tip I) sa sivim hlorobutil čepom i aluminijumskim zvaračem koji se sastoji od aluminijumskog prstena i polipropilenskog poklopca. Bočica sa rastvaračem sadrži 9 mg natrijum-hlorida i 1 mL vode za injekcije.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju, jednu bočicu sa rastvaračem za pareneteralnu upotrebu i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Prašak za injekciju rekonstituisati dodavanjem rastvarača. Ne koristiti ukoliko rastvor sadrži čestice ili ako rastvor nije bistar.
Rastvor treba upotrebiti odmah nakon rekonstitucije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-05169-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.07.2002.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj 2018.