

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Puregon 150 IE/0,18 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Puregon 300 IE/0,36 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Puregon 600 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Puregon 900 IE/1,08 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Puregon 150 IE/0,18 ml injeksjonsvæske, oppløsning

En sylinderrampulle inneholder en total nettdose på 150 IE rekombinant follikkelstimulerende hormon (FSH) i 0,18 ml vandig oppløsning. Injeksjonsvæsken inneholder virkestoffet follitropin beta, fremstilt ved hjelp av genteknologi fra en cellelinje av kinesisk hamsterovarie (CHO), i en konsentrasjon på 833 IE/ml vandig oppløsning. Denne styrken tilsvarer 83,3 mikrogram protein/ml (spesifikk *in vivo* bioaktivitet tilsvarende ca. 10 000 IE FSH / mg protein).

Puregon 300 IE/0,36 ml injeksjonsvæske, oppløsning

En sylinderrampulle inneholder en total nettdose på 300 IE rekombinant follikkelstimulerende hormon (FSH) i 0,36 ml vandig oppløsning. Injeksjonsvæsken inneholder virkestoffet follitropin beta, fremstilt ved hjelp av genteknologi fra en cellelinje av kinesisk hamsterovarie (CHO), i en konsentrasjon på 833 IE/ml vandig oppløsning. Denne styrken tilsvarer 83,3 mikrogram protein/ml (spesifikk *in vivo* bioaktivitet tilsvarende ca. 10 000 IE FSH / mg protein).

Puregon 600 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning

En sylinderrampulle inneholder en total nettdose på 600 IE rekombinant follikkelstimulerende hormon (FSH) i 0,72 ml vandig oppløsning. Injeksjonsvæsken inneholder virkestoffet follitropin beta, fremstilt ved hjelp av genteknologi fra en cellelinje av kinesisk hamsterovarie (CHO), i en konsentrasjon på 833 IE/ml vandig oppløsning. Denne styrken tilsvarer 83,3 mikrogram protein/ml (spesifikk *in vivo* bioaktivitet tilsvarende ca. 10 000 IE FSH / mg protein).

Puregon 900 IE/1,08 ml injeksjonsvæske, oppløsning

En sylinderrampulle inneholder en total nettdose på 900 IE rekombinant follikkelstimulerende hormon (FSH) i 1,08 ml vandig oppløsning. Injeksjonsvæsken inneholder virkestoffet follitropin beta, fremstilt ved hjelp av genteknologi fra en cellelinje av kinesisk hamsterovarie (CHO), i en konsentrasjon på 833 IE/ml vandig oppløsning. Denne styrken tilsvarer 83,3 mikrogram protein/ml (spesifikk *in vivo* bioaktivitet tilsvarende ca. 10 000 IE FSH / mg protein).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 10 mg benzylalkohol per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar og fargeløs oppløsning.

I sylinderrampuller, utviklet til bruk sammen med en injeksjonspenn.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Til voksne kvinner:

Puregon brukes i behandling av infertilitet hos kvinner ved følgende indikasjoner:

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovariesyndrom, PCOS) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Kontrollert hyperstimulering av ovariene for å indusere utvikling av multiple follikler i forbindelse med medisinsk assisterte fertilitetsteknikker [f.eks. *in vitro* fertilisering/embryo transfer (IVF/ET), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) og intracytoplasmatisk spermie injeksjon (ICSI)].

Til voksne menn:

- Utilstrekkelig spermatogenese på grunn av hypogonadotrop hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Puregon bør initieres under kontroll av en lege med erfaring i behandling av infertilitet.

Den første injeksjonen med Puregon bør utføres under direkte tilsyn av lege.

Dosering

Dosering til kvinner

Det er store inter- og intra-individuelle forskjeller i ovarienes respons på eksogene gonadotropiner. Dette gjør det umulig å fastsette et ensartet doseringsregime. Doseringen må derfor justeres individuelt avhengig av ovarienes respons. Dette krever ultralydbedømmelse av follikkelutviklingen. Samtidig måling av serumnivåene for østradiol kan også være nyttig.

Når man bruker injeksjonspennen skal man være klar over at pennen er et presisjonsinstrument som avgir nøyaktig den dosen den er innstilt på. Det er påvist at gjennomsnittlig 18% større mengde FSH gis med pennen sammenlignet med en vanlig sprøyte. Dette kan ha særlig relevans når man skifter mellom pennen og en vanlig sprøyte innenfor samme behandlingssyklus.

Spesielt når man skifter fra sprøyte til penn kan det være nødvendig med små justeringer av dosen for å forhindre at det blir gitt for stor dose.

Basert på resultatene av sammenlignende kliniske studier anses det som hensiktsmessig å gi en lavere total dose av Puregon i en kortere behandlingsperiode enn det som er vanlig for urinbasert FSH, ikke bare for å optimalisere follikkelutviklingen men også for å redusere risikoen for uønsket hyperstimulering av ovariene (se pkt. 5.1).

Klinisk erfaring med Puregon er basert på opptil tre behandlingssykler for begge indikasjonene. Samlet erfaring med IVF tyder på at behandlingens suksessrate vanligvis forblir stabil gjennom de første fire forsøkene og deretter gradvis avtar.

- Anovulasjon

Et sekvensielt behandlingsregime som starter med en daglig administrering av 50 IE Puregon anbefales. Startdosen opprettholdes i minst 7 dager. Hvis det ikke er noen respons fra ovariene, kan den daglige dosen økes gradvis inntil follikkelvekst og/eller østradiolnivået i plasma indikerer en adekvat farmakodynamisk respons. En daglig økning av østradiolnivåene med 40 - 100% regnes som optimal. Den daglige dosen opprettholdes deretter til man har oppnådd preovulatoriske betingelser. Preovulatoriske betingelser er nådd når en dominant follikkel med en diameter på minst 18 mm er verifisert med ultralyd, og/eller et plasmanivå av østradiol på 300-900 pikogram/ml (1000 - 3000 pmol/l) er oppnådd. Vanligvis er 7-14 dagers behandling tilstrekkelig for å nå dette stadium. Administrering av Puregon skal da avsluttes, og ovulasjon kan induseres med humant koriongonadotropin (hCG). Hvis det er for mange responderende follikler eller østradiolnivået øker for raskt, dvs. mer enn en daglig fordobling av østradiol i to eller tre påfølgende dager, må den daglige dosen reduseres.

Ettersom follikler større enn 14 mm kan føre til graviditet, er det risiko for flerlinge graviditet

ved flere preovulatoriske follikler over 14 mm. I slike tilfelle bør man ikke gi hCG og svangerskap bør unngås for å hindre flerlingegraviditet.

- **Kontrollert hyperstimulering av ovariene ved medisinsk assisterte fertilitetsteknikker**
Forskjellige stimuleringsregimer kan benyttes. En startdose på 100-225 IE anbefales i alle fall de første fire dagene. Deretter kan dosen justeres individuelt basert på ovarienes respons. I kliniske studier er det vist at det kan være nok med en vedlikeholdsdose på mellom 75-375 IE i 6 til 12 dager, men lengre behandlingstid kan være nødvendig.
Puregon kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med en GnRH agonist eller antagonist. Når man bruker en GnRH agonist, kan det være nødvendig med en høyere total behandlingsdose med Puregon for å oppnå en adekvat follikkelrespons. Ovarienes respons monitoreres ved ultralydbedømmelse. Samtidig måling av østradiolnivåert i serum kan også være nyttig. Når ultralydbedømmelse indikerer minst tre follikler av 16-20 mm størrelse, og det er tegn på god østradiolrespons [plasmanivåer på ca.300-400 pikogram/ml (1000-1300 pmol/l) for hver follikkel med en diameter større enn 18 mm], induseres siste trinn i modningen av folliklene ved å gi hCG. 34-35 timer senere kan man hente ut oocytter.

Dosering til menn

Puregon skal gis i en dose på 450 IE/uke, fortrinnsvis fordelt på 3 doser à 150 IE, sammen med hCG. Behandling med Puregon og hCG bør fortsette i minst 3 til 4 måneder før man kan forvente en forbedring av spermatogenesisen. For å utrede responsen, anbefales en sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart. Hvis en pasient ikke har respondert etter denne perioden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette; nåværende klinisk erfaring indikerer at det kan være nødvendig med behandling i opptil 18 måneder eller mer for å oppnå spermatogenese.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Puregon i den pediatrike populasjonen for den godkjente indikasjonen.

Administrasjonsmåte

Puregon injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampuller er utviklet til bruk i Puregon Pen og skal administreres subkutant. Injeksjonsstedet bør varieres for å unngå lipoatrofi. Injeksjoner ved hjelp av Puregon Pen kan utføres av pasienten, forutsatt at legen har gitt tilstrekkelig instruksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

For menn og kvinner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tumorer i ovarier, bryst, uterus, testikler, hypofyse eller hypothalamus.
- Primær gonadal svikt.

I tillegg for kvinner

- Udiagnostisert vaginalblødning.
- Ovarialcyster eller forstørrede ovarier, som ikke er relatert til polycystisk ovariesyndrom (PCOS).
- Misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet.
- Fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Hypersensitivitetsreaksjoner med antibiotika

- Puregon kan inneholde spor av streptomycin og/eller neomycin. Disse antibiotikaene kan forårsake hypersensitivitetsreaksjoner hos sensitive personer.

Utredning av infertilitet før behandlingsstart

- Før behandlingen starter, skal parets infertilitet evalueres på en hensiktsmessig måte. Pasientene bør særlig utredes for hypotyreose, binyrebarkinsuffisiens, hyperprolaktinemi og tumorer i hypofyse eller hypotalamus, og egnet spesifikk behandling skal gis.

Hos kvinner

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

OHSS er en medisinsk hendelse som skiller seg fra ukomplisert ovarial vekst. Kliniske tegn og symptomer på mild og moderat OHSS er buksmerter, kvalme, diaré, mild til moderat forstørrelse av ovarier og ovarialcyster. Alvorlig OHSS kan være livstruende. Kliniske tegn og symptomer på alvorlig OHSS er store ovarialcyster, akutt buksmerter, ascites, pleural effusjon, hydrothorax, dyspné, oliguri, hematologiske abnormiteter og vektøkning. I sjeldne tilfeller kan venøs eller arteriell tromboembolisme forekomme i forbindelse med OHSS. Forbigående unormale leverfunksjonstester som tyder på hepatisk dysfunksjon med eller uten morfologiske endringer på leverbiopsi har også vært rapportert i forbindelse med OHSS.

OHSS kan være forårsaket av administrering av humant koriongonadotropin (hCG) og av graviditet (endogent hCG). Tidlig OHSS forekommer vanligvis innen 10 dager etter administrering av hCG og kan assosieres med en uttalt ovarial respons på gonadotropinstimulering. Sen OHSS forekommer mer enn 10 dager etter administrering av hCG som en konsekvens av de hormonelle endringene ved graviditet. På grunn av risikoen for å utvikle OHSS, skal pasienter overvåkes i minst to uker etter administrering av hCG.

Kvinner med kjente risikofaktorer for høy ovarial respons kan være spesielt tilbøyelig til å utvikle OHSS eller etter behandling med Puregon. For kvinner med bare delvis kjente risikofaktorer som har hatt sin første syklus med ovarial stimulering, anbefales tett observasjon for tidlige tegn og symptomer på OHSS.

Følg gjeldende klinisk praksis for å redusere risikoen for OHSS under assistert befruktningsteknologi (ART). Etterlevelse av anbefalt dose og behandlingsregime for Puregon og nøye monitorering av ovarierespons er viktig for å redusere risikoen for OHSS. For å monitorere risikoen for OHSS, bør utredning av follikkelutviklingen ved hjelp av ultralydsscanning foretas før behandling og med jevne mellomrom under behandlingen. Samtidig måling av østradiolnivåer i serum kan også være nyttig. Ved assistert befruktning [Assisted Reproduction Technologies (ART)] er det en økt risiko for OHSS med 18 eller flere follikler på 11 mm eller mer i diameter.

Dersom OHSS utvikles, skal standard og hensiktsmessig behandling av OHSS implementeres og følges.

Flerlingegraviditet

Flerlingegraviditeter og –fødsler har vært rapportert for all behandling med gonadotropiner, inkludert Puregon. Flerlingegraviditeter, spesielt flere enn to, innebærer en økt risiko for et ugunstig utfall for moren (komplikasjoner under svangerskap og fødsel) og det nyfødte barnet (lav fødselsvekt). For anovalutoriske kvinner som gjennomgår ovulasjonsinduksjon, kan overvåking av follikkelutviklingen med transvaginal ultralyd være en hjelp for å avgjøre om syklusen skal fortsette eller ikke for å redusere risikoen for flerlingegraviditeter. Samtidig måling av østradiolnivåene i serum kan også være nyttig. Pasientene bør underrettes om den potensielle risiko for flerlingefødsler før behandlingen starter.

Hos kvinner som gjennomgår prosedyrer ved assistert befruktning (ART), er risikoen for flerlingegraviditet relatert til antallet overførte embryoer. Hensiktsmessig justering av FSH-dosen, når dette brukes i en syklus med ovulasjonsinduksjon, bør hindre utvikling av flere follikler.

Ektopisk svangerskap

Infertile kvinner som gjennomgår ART, har en økt hyppighet av ektopisk graviditet. Det er derfor viktig med tidlig ultralydbekreftelse av intrauterin graviditet.

Spontan abort

Abortfrekvensen hos kvinner som gjennomgår medisinsk assistert befruktning er høyere enn hos normalpopulasjonen.

Vaskulære komplikasjoner

Tromboemboliske hendelser både i sammenheng med og uavhengig av OHSS, har vært rapportert etter behandling med gonadotropiner, inkludert Puregon. Intravaskulære tromboser, som kan oppstå i venøse eller arterielle blodkar, kan føre til redusert blodtilstrømning til vitale organer eller til ekstremitetene. Hos kvinner med generelt anerkjente risikofaktorer for tromboemboliske hendelser, slik som en personlig eller familiær anamnese, alvorlig overvekt eller trombofili, kan behandling med gonadotropiner, inkludert Puregon, ytterligere øke denne risikoen. Hos disse kvinnene må fordelene ved å gi gonadotropiner veies opp mot risikoene. Det bør imidlertid bemerkes at graviditet i seg selv også innebærer en økt risiko for trombose.

Medfødte misdannelser

Insidensen av medfødte misdannelser etter ART kan være litt høyere enn etter spontan konsepsjon. Dette kan skyldes forskjeller i karakteristika hos foreldrene (f.eks. morens alder, spermienes egenskaper) og flerlinge graviditet.

Ovarial torsjon

Ovarial torsjon har vært rapportert etter behandling med gonadotropiner, inkludert Puregon. Ovarial torsjon kan assosieres med andre risikofaktorer som OHSS, graviditet, tidligere abdominal kirurgi, ovarialtorsjon i anamnesen, tidligere eller nåværende ovarialcyster og polycystiske ovarier. Skader på ovarium på grunn av redusert blodtilførsel kan begrenses ved tidlig diagnose og øyeblikkelig detorsjon.

Neoplasier i ovarier og andre forplantningsorganer

Det har vært rapportert både godartede og ondartede neoplasmer i ovarier og andre deler av forplantningsorganene hos kvinner som har gjennomgått flere behandlingsregimer i behandling av infertilitet. Det er ikke fastslått hvorvidt behandling med gonadotropiner øker utgangsrisikoen for slike tumorer hos infertile kvinner.

Andre medisinske forhold

Medisinske forhold som kan gjøre at svangerskap er kontraindisert bør også utredes før behandling med Puregon.

Hos menn

Primær testikkelsvikt

Forhøyet endogent FSH- nivå hos menn indikerer primær testikkelsvikt. Slike pasienter responderer ikke på behandling med Puregon/hCG.

Benzylalkohol

Benzylalkohol kan forårsake anafylaktiske reaksjoner.

Store mengder med benzylalkohol kan forårsake metabolsk acidose. Forsiktighet må utvises ved forskrivning av Puregon til gravide eller kvinner som ammer, og til pasienter med lever- eller nyresykdom.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per injeksjon, det vil si at det er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av Puregon og klomifensitrat kan forsterke follikkelresponsen. Etter desensibilisering av hypofysen ved behandling med en GnRH agonist kan det være nødvendig å gi en høyere dose Puregon for å oppnå tilstrekkelig follikkelrespons.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Puregon brukes til behandling av kvinner som gjennomgår ovarial induksjon eller kontrollert ovarial hyperstimulering ved assistert befruktning. Hos menn brukes Puregon til behandling av manglende spermatogenese som skyldes hypogonadotrop hypogonadisme. For dosering og administrasjonsmåte, se pkt. 4.2.

Graviditet

Bruk av Puregon under graviditet er ikke indisert. I tilfelle en uaktsom eksponering finner sted under graviditet finnes det ikke tilstrekkelige kliniske data til å utelukke en teratogen effekt av rekombinant FSH. Imidlertid har det inntil nå ikke vært rapportert noen særskilt effekt hva gjelder misdannelser. Ingen teratogen effekt har vært observert i dyrestudier.

Amming

Det er ingen tilgjengelig informasjon fra kliniske studier eller dyrestudier angående utskillelse av follitropin beta i melk. På grunn av den høye molekylvekten er det usannsynlig at follitropin beta blir skilt ut i human melk. Dersom det ville blitt skilt ut i human melk ville det bli brutt ned i barnets gastrointestinaltraktus. Follitropin beta kan påvirke melkeproduksjonen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Puregon har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Klinisk bruk av Puregon, intramuskulært eller subkutan, kan føre til lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (3 % av alle behandlede pasienter). Hovedandelen av disse lokale reaksjonene er milde og forbigående av natur. Generaliserte hypersensitivitetsreaksjoner har vært observert som mindre vanlige (omtrent 0,2 % av alle pasienter behandlet med follitropin beta).

Behandling av kvinner:

Hos ca 4 % av de kvinnene som er behandlet med follitropin beta i kliniske studier, har det vært rapportert om tegn og symptomer relatert til ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) (se pkt. 4.4). Bivirkninger relatert til dette syndromet innbefatter bekkensmerte og/eller utspilt buk, buksmerte og/eller distensjon, brystplager og forstørrede ovarier.

Tabellen nedenfor lister opp bivirkninger av follitropin beta som er rapportert i kliniske studier på kvinner i henhold til organklasser og frekvens; vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Bukdistensjon Buk smerter
	Mindre vanlige	Abdominalt ubehag Forstoppelse

		Diaré Kvalme
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	OHSS Bekkensmerter
	Mindre vanlige	Brystplager ¹ Metroragi Ovarialcyster Forstørrede ovarier Ovarialtorsjon Forstørret livmor Vaginal blødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet ²
	Mindre vanlige	Generalisert hypersensitivitetsreaksjon ³

1. Brystplager omfatter ømhet, smerte og eller brystspreg og smerter i brystvortene
2. Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter: blåmerker, smerte, rødme, hevelse og kløe
3. Generalisert hypersensitivitetsreaksjon omfatter: erytem, urtikaria, utslett og kløe

I tillegg har ektopisk graviditet, spontanabort og flerlingesvangerskap vært rapportert. Disse anses å være relatert til ART eller etterfølgende graviditet.

I sjeldne tilfeller har tromboembolisme vært assosiert med follitropin beta/hCG behandling som med andre gonadotropiner.

Behandling av menn:

Tabellen nedenfor lister opp bivirkninger av follitropin beta som er rapportert i kliniske studier på menn (gitt til 30 pasienter) i henhold til organklasser og frekvens; vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Organklasser	Frekvens¹	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Hud og underhudssykdommer	Vanlige	Akne Utslett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Cyste i bitestikelen Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjon på injeksjonsstedet ²

1. Bivirkninger som bare er rapportert en gang er listet opp som vanlige fordi en enkelt rapport hever frekvensen over 1 %.
2. Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter hardhet i huden og smerte.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data på akutt toksisitet ved bruk av Puregon hos mennesker, men den akutte toksisiteten av Puregon og urinbaserte gonadotropinpreparater i dyrestudier har vist seg å være svært lav. For høy dose av FSH kan føre til hyperstimulering av ovariene (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03G A06.

Puregon inneholder et rekombinant FSH. Dette stoffet produseres ved rekombinant DNA-teknologi gjennom å anvende en cellelinje av ovarier fra kinesiske hamstre som er tilført gener fra subenheten til humant FSH. Den primære aminosyresekvensen er identisk med naturlig humant FSH. Små forskjeller i strukturen på karbohydratkjedene forekommer.

Virkningsmekanisme

FSH er nødvendig for normal vekst og modning av follikler og for produksjonen av kjønnshormoner. Hos kvinner er FSH-nivået avgjørende for start og varighet av follikkelutviklingen, og dermed for tidspunktet og antall follikler som modnes. Puregon kan derfor brukes til å stimulere follikkelutviklingen og hormonproduksjonen i visse tilfeller av forstyrret gonadefunksjon. Dessuten kan Puregon brukes til å fremkalle multiple follikler ved medisinsk assistert fertilisering [f.eks. *in vitro* fertilisering/embryo transfer (IVF/ET), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) og intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI)]. Behandling med Puregon blir vanligvis etterfulgt av administrering av hCG for å fremme siste fase av follikkelmodningen, gjenopptakelse av meiose og follikkelruptur.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske studier som sammenlignet rekombinant FSH (follitropin beta) og urinbasert FSH ved kontrollert stimulering av ovariene hos kvinner som deltok i et program for assisterte fertiliseringsteknikker (ART) og for ovulasjonsinduksjon (se tabellene 1 og 2 nedenfor), var Puregon mer potent enn urinbasert FSH med hensyn på en lavere total dose og kortere behandlingstid nødvendig for å trigge modning av follikler.

Ved kontrollert stimulering av ovariene, fikk man ut et høyere antall oocytter med Puregon med en lavere total dose og en kortere behandlingstid sammenlignet med urinbasert FSH.

Tabell 1: Resultater fra studie 37608 (randomisert, gruppe-sammenlignende studie som sammenligner sikkerhet og effekt av Puregon med urinbasert FSH i kontrollert stimulering av ovariene).

	Puregon (n=546)	u-FSH (n=361)
Gjennomsnittlig antall oocytter hentet ut	10,84*	8,95
Gjennomsnittlig total dose (antall ampuller med 75 IE)	28,5*	31,8
Gjennomsnittlig varighet av FSH stimulering (dager)	10,7*	11,3

*Forskjellene mellom de 2 gruppene var statistisk signifikante ($p < 0,05$).

For ovulasjonsinduksjon resulterte behandling med Puregon i en lavere median dose og kortere median behandlingsvarighet sammenlignet med urinbasert FSH.

Tabell 2: Resultater fra studie 37609 (randomisert, gruppe-sammenlignende studie som sammenligner sikkerhet og effekt av Puregon med urinbasert FSH for ovulasjonsinduksjon).

	Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Gjennomsnittlig antall follikler		
≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Median total dose (IE) ^a	750*	1035
Median behandlingsvarighet (dager) ^a	10,0*	13,0

*Forskjellene mellom de 2 gruppene var statistisk signifikante ($p < 0,05$).

^aBegrenset til kvinner med indusert ovulasjon (Puregon, n=76; u-FSH, n=42).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av Puregon nås maksimumskonsentrasjon av FSH i løpet av ca. 12 timer. På grunn av en gradvis frisetting fra injeksjonsstedet og en halveringstid på ca. 40 timer (varierende fra 12-70 timer), opprettholdes de forhøyede FSH konsentrasjonene i 24-48 timer. På grunn av den relativt lange halveringstiden vil gjentatt administrering av den samme dosen medføre plasmakonsentrasjoner av FSH som er ca. 1,5-2,5 ganger høyere enn etter en enkelt dose. Denne økningen gjør det mulig å oppnå terapeutiske konsentrasjoner av FSH.

Den absolutte biotilgjengeligheten av subkutan administrert Puregon er på ca. 77 %.

Distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon

Rekombinant FSH er biokjemisk svært likt humant urinbasert FSH, og det distribueres, metaboliseres og utskilles på samme måte.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av enkeltdose Puregon til rotter har ikke medført signifikante toksikologiske effekter. I studier med gjentatt dosering på rotter (to uker) og hunder (13 uker), opp til 100 ganger den maksimale humane dose, ga Puregon ingen signifikante toksikologiske effekter. Puregon viste ikke mutagen potensiale i Ames test eller i *in vitro* kromosomavvikstest med humane lymfocytter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Puregon injeksjonsvæske, oppløsning inneholder:

Sukrose

Natriumsitrat

L-metionin

Polysorbat 20

Benzylalkohol

Vann til injeksjonsvæsker.

pH-verdien kan være justert med natriumhydroksid og/eller saltsyre.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Når nålen er stukket igjennom gummimembranen i sylinderrampullen, kan oppløsningen oppbevares i maksimum 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar sylinderrampullen i ytteremballasjen.

Av praktiske grunner kan Puregon oppbevares ved eller under 25 °C hos pasienten i en enkelt periode på inntil 3 måneder.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Puregon 150 IE/0,18 ml injeksjonsvæske, oppløsning

0,18 ml oppløsning i 1,5 ml sylinderrampulle (type I glass) med et grått gummistempel og et aluminiumslokk med gummiert innlegg.

Pakning med 1 sylinderrampulle og 3 nåler til bruk sammen med Puregon Pen.

Sylinderrampullene inneholder minimum 225 IE FSH aktivitet i 0,270 ml vandig oppløsning, hvilket er tilstrekkelig til en total nettodose på 150 IE.

Puregon 300 IE/0,36 ml injeksjonsvæske, oppløsning

0,36 ml oppløsning i 1,5 ml sylinderrampulle (type I glass) med et grått gummistempel og et aluminiumslokk med gummiert innlegg.

Pakning med 1 sylinderrampulle og 6 nåler til bruk sammen med Puregon Pen.

Sylinderrampullene inneholder minimum 400 IE FSH aktivitet i 0,480 ml vandig oppløsning, hvilket er tilstrekkelig til en total nettodose på 300 IE.

Puregon 600 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning

0,72 ml oppløsning i 1,5 ml sylinderrampulle (type I glass) med et grått gummistempel og et aluminiumslokk med gummiert innlegg.

Pakning med 1 sylinderrampulle og 6 nåler til bruk sammen med Puregon Pen.

Sylinderrampullene inneholder minimum 700 IE FSH aktivitet i 0,840 ml vandig oppløsning, hvilket er tilstrekkelig til en total nettodose på 600 IE.

Puregon 900 IE/1,08 ml injeksjonsvæske, oppløsning

1,08 ml oppløsning i 1,5 ml sylinderrampulle (type I glass) med et grått gummistempel og et aluminiumslokk med gummiert innlegg.

Pakning med 1 sylinderrampulle og 9 nåler til bruk sammen med Puregon Pen.

Sylinderrampullene inneholder minimum 1025 IE FSH aktivitet i 1,230 ml vandig oppløsning, hvilket er tilstrekkelig til en total nettodose på 900 IE.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruk ikke Puregon hvis oppløsningen inneholder partikler eller er uklar.

Puregon injeksjonsvæske, oppløsning er utformet til å brukes sammen med Puregon Pen.

Bruksanvisningen for pennen må følges nøye.

Luftbobler må fjernes fra sylinderrampullen før injeksjon (se bruksanvisning for pennen).

Tomme sylinderrampuller må ikke fylles på nytt.

Puregon sylinderrampuller er ikke utformet for å muliggjøre at andre legemidler blandes i sylinderrampullene.

Brukte nåler skal kastes rett etter injeksjonen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

Puregon 150 IE/0,18 ml injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/96/008/040

Puregon 300 IE/0,36 ml injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/96/008/038

Puregon 600 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/96/008/039

Puregon 900 IE/1,08 ml injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/96/008/041

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. mai 1996
Dato for siste fornyelse: 29. mai 2006

10. OPPDATERINGSDATO

29. september 2020

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.