

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREGNYL® 1500, 5000 I.E., poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pregnyl poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bestaat uit een gevriesdroogd poeder voor injectie en een solvens voor reconstitutie. Het poeder voor oplossing bevat het werkzame bestanddeel choriongonadotrofine (hCG) dat wordt bereid uit de urine van zwangere vrouwen. Choriongonadotrofine (hCG) bezit luteïniserend hormoon (LH) activiteit. Pregnyl 1500 I.E. en Pregnyl 5000 I.E. bevatten respectievelijk 1500 I.E. en 5000 I.E. choriongonadotrofine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is een wit, droog poeder of cake. Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze waterige oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Bij de vrouw:*

- Inductie van de ovulatie bij subfertiliteit die het gevolg is van het uitblijven van follikelrijping of ovulatie.
- Voorbereiding van follikels voor punctie bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie-programma's (voor medisch geassisteerde voortplantingstechnieken).
- Ter ondersteuning van de luteale fase.

*Bij de man:*

- Hypogonadotroop hypogonadisme
- Subfertiliteit ten gevolge van idiopathisch gestoorde spermatogenese.
- Vertraagde puberteit als gevolg van insufficiëntie van de gonadotrope functie van de hypofyse.
- Cryptorchisme, die niet het gevolg is van een anatomische obstructie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Dosering bij vrouwen:*

- Inductie van de ovulatie bij subfertiliteit die het gevolg is van het uitblijven van follikelrijping of ovulatie

Meestal één injectie van 5000 of 10000 I.E. volgend op een behandeling met een FSH-preparaat.

- Vorbereiding van follikels voor punctie bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie-programma's  
Meestal één injectie van 5000 of 10000 I.E. volgend op een behandeling met een FSH-preparaat.

- Ondersteuning luteale fase:

Binnen negen dagen na de ovulatie of embryo-transfer kunnen twee tot drie herhalingsinjecties van elk 1000 tot 3000 I.E. worden gegeven (bijvoorbeeld op dag 3, 6 en 9 na inductie van ovulatie).

*Dosering bij mannen:*

- Hypogonadotroop hypogonadisme en idiopathisch gestoorde spermatogenese

1000-2000 I.E., twee tot drie keer per week. Indien subfertiliteit ten gevolge van gestoorde spermatogenese de belangrijkste klacht is, kan Pregnyl worden gegeven met daarbij dagelijks of twee tot drie keer per week een follitropine (FSH)-preparaat (75 I.E. FSH). Deze behandeling dient tenminste gedurende drie maanden te worden voortgezet voordat enige verbetering in de spermatogenese kan worden verwacht. Tijdens deze behandeling dient een testosteron-substitutie therapie te worden gestaakt. Wanneer de verbetering eenmaal bereikt is, kan deze soms worden gehandhaafd met hCG alleen.

- Vertraagde puberteit als gevolg van insufficiëntie van de gonadotropefunctie van de hypofyse

1500 I.E. twee tot drie keer per week gedurende tenminste zes maanden.

- Cryptorchisme, die niet het gevolg is van een anatomische obstructie

- jonger dan 2 jaar: 250 I.E. twee keer per week gedurende zes weken,
  - jonger dan 6 jaar: 500-1000 I.E. twee keer per week gedurende zes weken,
  - ouder dan 6 jaar: 1500 I.E. twee keer per week gedurende zes weken.
- Indien nodig kan deze behandeling worden herhaald.

*Wijze van toediening:*

Na toevoeging van het solvens aan de gevriesdroogde stof moet de gereconstitueerde Pregnyl-oplossing langzaam intramusculair of subcutaan worden toegediend.

#### 4.3 Contra-indicaties

*Bij mannen en vrouwen:*

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid of verdenking van tumoren van het ovarium, de mammae, de uterus, de testis, de prostaat, de hypofyse of de hypothalamus.
- Primaire gonadale insufficiëntie.

*Bovendien ook bij vrouwen:*

- Misvormingen van de voortplantingsorganen die een contra-indicatie zijn voor zwangerschap.
- Fibroïde tumoren in de uterus die een contra-indicatie zijn voor zwangerschap.
- Abnormale (niet menstruele) vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Ovariumcysten of vergrote ovaria, niet gerelateerd aan het polycysteus ovarium syndroom (PCOS).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Bij mannen en vrouwen:*

Overgevoeligheidsreacties:

- Overgevoeligheidsreacties, zowel algemeen als lokaal, anafylaxie en angio-oedeem zijn gemeld. Als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed, stop dan de Pregnyl-toediening en onderzoek andere

mogelijke oorzaken voor deze reactie (zie rubriek 4.3).

Algemeen:

- Patiënten moeten worden gecontroleerd op de aanwezigheid van onbehandelde niet-gonadale endocrinologische afwijkingen (bijvoorbeeld ziekten van de schildklier, bijnier of hypofyse) en passende specifieke behandeling moet worden gegeven.
- De werkzame stof in dit preparaat wordt geëxtraheerd uit humane urine. Hierdoor kan het risico van overdracht van een (bekend of onbekend) pathogeen (ziekteverwekker) niet uitgesloten worden. Er zijn geen gevallen van virale contaminatie gerapporteerd die samenhangen met het toedienen van uit humane urine geëxtraheerde gonadotrofine.
- Pregnyl dient niet te worden gebruikt voor vermindering van het lichaamsgewicht. HCG heeft geen effect op het metabolisme, de verdeling van vet of op de eetlust.

*Bovendien ook voor vrouwen:*

Meerlingenzwangerschap en geboorte:

- Bij een zwangerschap die optreedt na inductie van de ovulatie met gonadotrofinepreparaten, bestaat een verhoogd risico op een meerling.

Ectopische zwangerschap:

- Bij onvruchtbare vrouwen die behandeld worden met kunstmatige voortplantingstechnieken Assisted Reproductive Technologies (ART) zoals IVF, komen ectopische zwangerschappen vaker voor. Het is daarom van belang om in een vroeg stadium door middel van echoscopie vast te stellen of de vrucht zich in de uterus bevindt.

Miskramen:

- Bij behandeling in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken en bij patiënten met anovulatie is het percentage miskramen hoger dan normaal.

Congenitale afwijkingen:

- De incidentie van aangeboren afwijkingen na kunstmatige voortplantingstechnieken en bij patiënten met anovulatie zou iets hoger kunnen zijn dan na spontane concepties. Hieraan kunnen verschillen in eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld leeftijd van de moeder of eigenschappen van het sperma) en een verhoogd risico op meerlingzwangerschappen ten grondslag liggen. Er zijn geen aanwijzingen dat het gebruik van gonadotrofinen bij kunstmatige voortplantingstechnieken geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

OHSS is een medische gebeurtenis die verschilt van ongecompliceerde ovariumvergroting. Klinische tekenen en symptomen van lichte en matige OHSS zijn abdominale pijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige vergroting van de eierstokken en eierstokcysten. Ernstige OHSS kan levensbedreigend zijn. Klinische tekenen en symptomen van ernstige OHSS zijn grote eierstokcysten, acute abdominale pijn, ascites, pleuravocht, hydrothorax, dyspneu, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan veneuze of arteriële trombo-embolie optreden in verband met OHSS. Voorbijgaande afwijkingen in de leverfunctietesten die een verminderde leverfunctie suggereren met of zonder morfologische veranderingen in leverbiopten zijn ook gemeld in verband met OHSS. Naleven van de aanbevolen Pregnyl-dosis en -behandeling wordt aangeraden. Er dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toediening van Pregnyl omdat toediening van humaan choriongonadotrofine

(hCG) hormoon OHSS teweeg kan brengen. OHSS kan ook worden veroorzaakt door zwangerschap (endogene hCG). Vroege OHSS treedt gewoonlijk binnen 10 dagen na hCG-toediening op en kan in verband worden gebracht met een excessieve reactie van de eierstokken op de gonadotrofinestimulatie. Late OHSS treedt meestal meer dan 10 dagen na de hCG-toediening op als gevolg van de hormonale veranderingen door zwangerschap. Vanwege het risico op het ontwikkelen van OHSS moeten patiënten tot minstens 2 weken na de hCG-toediening gecontroleerd worden.

Vrouwen met bekende risicofactoren voor een hoge ovariumrespons kunnen extra gevoelig zijn voor de ontwikkeling van OHSS tijdens of na de behandeling met Pregnyl. Voor vrouwen die hun eerste cyclus van ovariumstimulatie krijgen en voor wie de risicofactoren slechts beperkt bekend zijn, wordt een nauwkeurige observatie op vroege tekenen en symptomen van OHSS aanbevolen.

Volg de huidige klinische praktijk voor het verminderen van het risico op OHSS tijdens medisch geassisteerde voortplantingstechniek (ART). Zorgvuldige monitoring van ovariële respons is belangrijk om het risico op OHSS te verlagen.

Voor het monitoren van het risico moeten voorafgaand aan de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling, echoscopische beoordelingen van de follikelontwikkeling plaats vinden. De gelijktijdige bepaling van de estradiolplasmaspiegels kan ook nuttig zijn. Bij ART is er sprake van een verhoogd risico op OHSS bij 18 of meer follikels van 11 mm of meer in diameter.

Een passende standaard behandeling moet geïmplementeerd en gevolgd worden voor patiënten met een verhoogd risico op OHSS of wanneer OHSS zich ontwikkelt.

### Eierstoktorsie:

Eierstoktorsie is gemeld na behandeling met gonadotrofinen waaronder Pregnyl. Eierstoktorsie kan gerelateerd zijn aan andere omstandigheden zoals OHSS, zwangerschap, eerdere buikchirurgie, anamnese van eierstoktorsie en eerdere of bestaande eierstokcysten. Beschadiging van de ovaria ten gevolge van verminderde bloedtoevoer kan worden beperkt door vroege diagnose en onmiddellijke detorsie.

### Vasculaire complicaties:

Trombo-embolische gebeurtenissen, zowel in relatie met OHSS of los daarvan, zijn gemeld na behandeling met gonadotrofinen, waaronder Pregnyl. Intravasculaire trombose die kan ontstaan in veneuze of arteriële vaten, kan resulteren in een verminderde bloedstroom naar vitale organen of de extremiteiten. Vrouwen met een algemeen erkende risicofactor voor trombose, zoals een eerder opgetreden trombose of een positieve familieanamnese, obesitas of trombofilie, kunnen gedurende of na behandeling met gonadotrofinen een verhoogd risico hebben op veneuze of arteriële trombo-embolische processen. Bij deze vrouwen moeten de voordelen en de risico's die aan een behandeling met gonadotrofinen verbonden zijn tegen elkaar worden afgewogen. Wel dient hierbij te worden opgemerkt dat zwangerschap op zichzelf ook een verhoogd risico op trombose geeft.

### Medische onderzoeken:

Tot 10 dagen na toediening kan Pregnyl interfereren met een hCG zwangerschapstest, wat leidt tot een foutpositieve zwangerschapstest.

### *Bovendien ook voor mannen:*

#### Vorming van antilichamen:

- Toediening van hCG kan leiden tot de vorming van antilichamen tegen hCG. In zeldzame gevallen zou dit bij mannen kunnen resulteren in een ineffectieve behandeling.

Behandeling met hCG leidt tot een verhoogde androgeenproductie. Daarom:

- dienen patiënten met latent of manifest hartfalen, een gestoorde nierfunctie, hypertensie, epilepsie of migraine (of een anamnese van deze aandoeningen), regelmatig te worden gecontroleerd, omdat een verhoogde androgeenproductie soms kan leiden tot een verergering of herhaling van deze aandoeningen.

*Bij pediatrische patiënten van het mannelijke geslacht:*

- De toepassing van hCG bij prepuberale jongens dient zorgvuldig te geschieden om een voortijdige sluiting van de epifysairschijven of een voortijdige geslachtelijke ontwikkeling te voorkomen. De skeletgroei dient regelmatig te worden gecontroleerd.

*Patiënten op een natriumarm dieet:*

- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interacties van Pregnyl met andere geneesmiddelen werden niet onderzocht; interacties met vaak gebruikte geneesmiddelen kunnen daarom niet worden uitgesloten.

Pregnyl kan tot 10 dagen na toediening interfereren met de immunologische bepaling van serum/urinaire hCG, wat kan leiden tot een vals positieve zwangerschapstest.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Pregnyl kan gebruikt worden ter ondersteuning van de luteale fase, maar mag later tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden. Het mag niet gebruikt worden tijdens de lactatie.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Voorzover bekend heeft dit geneesmiddel geen invloed op het reactievermogen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Immuunsysteemaandoeningen

In zeldzame gevallen kan een algemene huiduitslag of koorts optreden.

##### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Pregnyl kan lokale reacties op de plaats van injectie veroorzaken, zoals kneuzing, pijn, roodheid, zwelling of jeuk. Af en toe komen allergische reacties op Pregnyl voor, die zich meestal uiten als pijn en/of uitslag op de plaats van injectie.

*Bij de vrouw:*

##### Bloedvataandoeningen

In zeldzame gevallen, is het optreden van thrombo-embolie in verband gebracht met FSH/hCG therapie, vaak geassocieerd met een ernstige vorm van het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

##### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hydrothorax, als een complicatie van ernstige vorm van OHSS.

##### Maagdarmstelselaandoeningen

Abdominale pijn en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid en diarree, gerelateerd aan een milde vorm van OHSS. Ascites, als een complicatie van ernstige vorm van OHSS.

Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen

Ongewenste ovariële hyperstimulatie, milde of ernstige vorm van het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS, zie rubriek 4.4).

Pijnlijke borsten, milde tot matige vergroting van ovaria en ovariumcysten, gerelateerd aan een milde vorm van OHSS.

Grote ovariumcysten (waarbij gemakkelijk een ruptuur kan optreden), gewoonlijk gerelateerd aan een ernstige vorm van OHSS.

Onderzoeken

Gewichtstoename als een kenmerk van ernstige vorm van OHSS.

*Bij de man:*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Water- en zoutretentie wordt soms gezien na toediening van hoge doseringen; dit wordt beschouwd als een gevolg van een overmatige androgeenproductie.

Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen

hCG behandeling kan sporadisch gynaecomastie veroorzaken.

**Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be), e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

## 4.9 Overdosering

Aangetoond is dat de acute toxiciteit van uit urine verkregen gonadotrofinepreparaten zeer laag is. De mogelijkheid bestaat niettemin dat een te hoge dosis van hCG kan leiden tot het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS, zie rubriek 4.4).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gonadotrofines; ATC-code: G03G A01.

Pregnyl bevat hCG, hetgeen een LH-werking heeft. LH is noodzakelijk voor de normale groei en rijping van gameten bij de man en de vrouw en voor de gonadale steroïdproductie.

*Bij de vrouw:*

Pregnyl wordt gegeven ter vervanging van de endogene pre-ovulatoire LH-piek om de laatste fase van de follikelrijping te induceren, welke tot ovulatie leidt. Pregnyl wordt ook gegeven ter vervanging van endogeen LH tijdens de luteale fase.

*Bij de man:*

Pregnyl wordt gegeven om de Leydig-cellen te stimuleren en zo de productie van testosteron te bevorderen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een intramusculaire of subcutane injectie worden de maximale hCG plasmaspiegels in mannen na ongeveer respectievelijk 6 en 16 uur bereikt en in vrouwen na ongeveer 20 uur. Hoewel er grote variatie tussen de individuen bestaat kan het verschil in relatie met het geslacht na intramusculaire injectie veroorzaakt worden doordat vrouwen meer vetophoping in de bilspier hebben dan mannen. HCG wordt voor ongeveer 80 procent gemetaboliseerd, voornamelijk in de nieren. Intramusculaire en subcutane toediening zijn bioequivalent wat betreft de mate van absorptie en de waargenomen eliminatie-halfwaardetijd van ongeveer 33 uur. Op grond van de aanbevolen doseringsschema's en de eliminatie-halfwaardetijd wordt geen cumulatie verwacht.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Het poeder voor injectie bevat mannitol (E421), dinatriummonowaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaat en natriumcarboxymethylcellulose.  
De injectieflacon oplosmiddel bevat natriumchloride (9 mg) in water voor injecties (1 ml).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen relevante onverenigbaarheden bekend.

### 6.3 Houdbaarheid

36 maanden  
Pregnyl kan worden gebruikt tot de op de verpakking aangegeven vervaldatum.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren tussen +2°C en +8°C (in de koelkast).  
De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Steriel gevriesdroogd poeder voor oplossing voor injectie, te reconstitueren in steriel fysiologisch zoutoplossing.

De verpakkingen Pregnyl 1500 I.E. bevatten 3 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie, overeenkomend met 1500 I.E. hCG en 3 injectieflacons met 1 ml oplosmiddel. De verpakkingen Pregnyl 5000 I.E. bevatten 1 of 3 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie, overeenkomend met 5000 I.E hCG en 1 of 3 injectieflacons met 1 ml oplosmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

## Samenvatting Van De Kenmerken Van Het Product

Het poeder dient te worden opgelost in het oplosmiddel.

Aangezien injectieflacons na opening niet steriel kunnen worden afgesloten, dient de oplossing direct na reconstitutie te worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Lynx Binnenhof 5, Clos du Lynx 5  
B-1200 Brussel/Bruxelles/Brüssel  
Tel/Tél: +32(0)27766211 (BE: 0800 38 693)  
dpoc\_belux@merck.com

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pregnyl 1500 I.E.: BE 011541  
Pregnyl 5000 I.E.: BE 011557

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning:  
Pregnyl 1500 I.E.: 1 februari 1962  
Pregnyl 5000 I.E.: 1 maart 1962
- B. Datum van hernieuwing van de vergunning:  
Pregnyl 1500 I.E.: 28/01/2008  
Pregnyl 5000 I.E.: 28/01/2008

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de Samenvatting van de Productkenmerken: 09/2020