

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie
Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie
Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie
Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie
Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie
Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 50 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 100 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 5 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 75 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 150 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 7,5 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 100 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 200 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 10 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 150 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 300 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 15 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 200 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 400 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 20 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 225 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 450 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 22,5 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).
Een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassen vrouwen:

Puregon kan worden toegepast om vruchtbaarheidsstoornissen in de vrouw te behandelen in de volgende klinische gevallen:

- Anovulatie (ook ten gevolge van het Polycysteus Ovarium Syndroom, PCOS), indien behandeling met clomifeencitraat geen resultaat heeft gehad.
- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, teneinde meervoudige follikelrijping te bewerkstelligen bij kunstmatige voortplantingstechnieken [bijvoorbeeld *in-vitro*fertilisatie gevolgd door embryo-transfer (IVF/ET), 'gamete intra-fallopian transfer' (GIFT) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)].

Bij volwassen mannen:

- Deficiënte spermatogenese veroorzaakt door hypogonadotroop hypogonadisme.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Puregon dient te worden gestart onder supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsproblemen.

De eerste injectie van Puregon dient te worden gegeven onder directe medische supervisie.

Dosering

Dosering voor de vrouw

Zowel inter- als intra-individueel komen grote verschillen voor in de reactie van het ovarium op exogene gonadotrofinen. Dit maakt het onmogelijk een eensluidend doseringsschema aan te bevelen. De dosering moet derhalve individueel worden aangepast, al naar gelang de reactie van het ovarium. Dit vereist echografische beoordeling van de folliculaire ontwikkeling. Het gelijktijdig bepalen van de estradiolserumspiegels kan eveneens van nut zijn.

Op basis van de resultaten van vergelijkende klinische studies wordt aanbevolen om gedurende een kortere behandelingsperiode een lagere totale dosis Puregon te geven dan algemeen gebruikelijk is voor urinaire FSH, niet alleen met het oog op een optimale follikelontwikkeling maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te verminderen (zie rubriek 5.1).

Klinische ervaring met Puregon is voor beide indicaties gebaseerd op ten hoogste drie behandelingscycli. Praktijkervaring met IVF laat zien dat het behandelingssucces gelijk blijft gedurende de eerste vier pogingen en daarna geleidelijk afneemt.

- Anovulatie
In het algemeen wordt een sequentieel behandelingsschema aanbevolen beginnend met de

dagelijkse toediening van 50 IE Puregon. Deze dosis wordt gedurende ten minste 7 dagen gehandhaafd. Indien er geen ovariële respons optreedt, wordt de dagelijkse dosis geleidelijk verhoogd totdat de follikelgroei en/of de estradiolplasmaconcentratie voldoende farmacodynamische respons aangeven. Een toename in estradiolspiegels van 40-100 % per dag wordt optimaal geacht. De dagdosis wordt dan verder aangehouden totdat pre-ovulatoire omstandigheden worden bereikt. Pre-ovulatoire omstandigheden zijn bereikt indien met behulp van echoscopie een dominante follikel van minstens 18 mm in diameter wordt gezien en/of estradiol plasmaspiegels van 300-900 picogram/ml (1000-3000 pmol/l) worden bereikt. Meestal is een behandelperiode van 7-14 dagen voldoende om dit te bereiken. De toediening van Puregon wordt dan gestaakt, waarna ovulatie kan worden opgewekt door toediening van een dosis humaan choriongonadotrofine (hCG).

Indien het aantal reagerende follikels te groot is of de estradiolspiegels te snel stijgen, dat wil zeggen indien de dagelijkse toename gedurende 2 of 3 dagen meer dan 100 % bedraagt, moet de dagelijkse dosis worden verlaagd.

Omdat follikels met een diameter groter dan 14 mm in principe tot zwangerschap kunnen leiden bestaat bij multipale pre-ovulatoire follikels groter dan 14 mm de kans op meerlingzwangerschappen. In dat geval dient geen hCG te worden gegeven en moet bevruchting worden vermeden, teneinde een meervoudige zwangerschap te voorkomen.

- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij medisch geassisteerde voortplantingstechnieken
Er worden verschillende protocollen toegepast. Een aanvangsdosis van 100 tot 225 IE wordt aanbevolen voor ten minste de eerste vier dagen. Daarna kan de dosis per individu worden aangepast al naar gelang de reactie van het ovarium. In klinische studies is aangetoond dat onderhoudsdoseringen variërend van 75 tot 375 IE gedurende 6 tot 12 dagen in het algemeen voldoende zijn alhoewel een meer langdurige behandeling noodzakelijk kan zijn. Puregon kan alleen worden gegeven of, ter voorkoming van een premature LH-piek, in combinatie met een GnRH-agonist of antagonist. Bij gebruik van een GnRH-agonist, kan in totaal een hogere dosis Puregon nodig zijn voor het opwekken van een adequate follikelreactie. De ovariële respons wordt gevolgd met behulp van echoscopie. Gelijktijdige bepaling van de estradiolserumspiegels kan eveneens van nut zijn. Indien door middel van echoscopie de aanwezigheid van minstens drie follikels van 16-20 mm wordt vastgesteld en er een goede estradiolrespons is (een plasmaspiegel van 300-400 picogram/ml (1000-1300 pmol/l) voor elke follikel groter dan 18 mm in diameter), kan de laatste fase in de follikelrijping worden geïnduceerd. Dit gebeurt door toediening van hCG. Ovumaspiratie vindt 34-35 uur later plaats.

Dosering voor de man

Puregon dient in een dosis van 450 IE/week gegeven te worden, bij voorkeur verdeeld over 3 doseringen van 150 IE, tezamen met hCG. De behandeling met Puregon en hCG dient ten minste 3 tot 4 maanden voortgezet te worden voordat enige verbetering in spermatogenese verwacht kan worden. Voor het evalueren van het effect van de behandeling wordt semenanalyse aanbevolen 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling. Wanneer een patiënt na deze periode geen respons heeft vertoond, kan de combinatietherapie worden voortgezet; huidige klinische ervaring geeft aan dat er een behandeling van minstens 18 maanden of langer nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Puregon bij pediatrische patiënten voor de goedgekeurde indicatie.

Wijze van toediening

Om pijnlijke injecties te voorkomen en om lekkage vanuit de injectieplaats zoveel mogelijk te beperken moet Puregon langzaam intramusculair of subcutaan worden toegediend. Bij subcutane injectie moet de injectieplaats worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen. Oplossing dat niet wordt gebruikt dient verwijderd te worden.

Subcutane toediening van Puregon kan worden uitgevoerd door de patiënt zelf of door de partner, mits zij goed geïnstrueerd zijn door de arts. Zelftoediening van Puregon dient alleen te worden uitgevoerd

door patiënten die goed gemotiveerd en voldoende geïnstrueerd zijn en die kunnen beschikken over deskundig advies.

4.3 Contra-indicaties

Bij mannen en vrouwen

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tumoren van het ovarium, de mammae, de uterus, de testis, de hypofyse of de hypothalamus.
- Primaire gonadale insufficiëntie.

Hiernaast ook voor vrouwen

- Vaginale bloeding, waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Ovariumcysten of vergrote ovaria, niet gerelateerd aan het Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS).
- Anatomische afwijkingen van de geslachtsorganen, waardoor zwangerschap onmogelijk is.
- Fibroïde tumoren in de uterus, waardoor zwangerschap niet mogelijk is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties voor antibiotica

- Puregon kan sporen streptomycine en/of neomycine bevatten. Deze antibiotica kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken bij daarvoor gevoelige personen.

Onvruchtbaarheidsevaluatie voor start van de behandeling

- Vóór het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar op geschikte wijze vastgesteld te worden. In het bijzonder moeten de patiënten worden gecontroleerd op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus, en moet passende specifieke behandeling worden gegeven.

Bij vrouwen

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

OHSS is een medische aandoening die zich onderscheidt van een ongecompliceerde ovariumvergroting. Klinische tekenen en symptomen van lichte en matige OHSS zijn buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige ovariumvergroting en ovariumcysten. Ernstige OHSS kan levensbedreigend zijn. Klinische symptomen van ernstige OHSS zijn grote ovariumcysten, acute buikpijn, ascites, pleurale effusie, hydrothorax, dyspneu, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan in samenhang met OHSS een veneuze of arteriële trombo-embolie optreden. Voorbijgaande afwijkingen van de resultaten van leverfunctieonderzoeken die indicatief zijn voor leverdysfunctie zijn gemeld in samenhang met OHSS, met of zonder morfologische veranderingen bij leverbiopsie.

OHSS kan worden veroorzaakt door toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG) en door zwangerschap (endogeen hCG). Doorgaans treedt vroege OHSS op binnen 10 dagen na het toedienen van hCG en kan gepaard gaan met een sterke ovariële reactie op gonadotropinestimulatie. Late OHSS treedt meer dan 10 dagen na hCG-toediening op, als gevolg van de hormonale veranderingen in de zwangerschap. Vanwege het risico op OHSS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven.

Vrouwen met bekende risicofactoren voor een hoge ovariële respons kunnen bijzonder vatbaar zijn voor het ontwikkelen van OHSS tijdens of na de behandeling met Puregon. Voor vrouwen die de eerste cyclus van ovariële stimulatie ondergaan en voor wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt nauwlettende controle van vroege tekenen en symptomen van OHSS aanbevolen.

Om de kans op OHSS te verkleinen moet voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling echografisch de ontwikkeling van follikels worden bepaald. Het gelijktijdig meten van de estradiolserumspiegel kan eveneens van nut zijn. Bij kunstmatige voortplantingstechnieken (Assisted Reproductive Technology, ART) is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van OHSS bij 18 of meer follikels met een diameter van 11 mm of groter. Wanneer er in totaal 30 of meer follikels worden aangetroffen, is het raadzaam de toediening van hCG achterwege te laten.

Afhankelijk van de ovariële respons kunnen de onderstaande maatregelen overwogen worden om OHSS te verminderen:

- verdere stimulatie met een gonadotrofinepreparaat maximaal 3 dagen staken ('coasting');
- niet toedienen van hCG en de behandelingscyclus annuleren;
- een dosis urinair hCG van minder dan 10.000 IE toedienen voor de inductie van de uiteindelijke oöcytrijping, bijvoorbeeld 5000 IE urinair hCG of 250 microgram rec-hCG (equivalent aan ongeveer 6500 IE urinair hCG);
- de nieuwe embryo-transfer annuleren en alle embryo's cryopreserveren voor toekomstige embryo-transfer;
- vermijden van hCG-toediening voor ondersteuning in de luteale fase.

Indien OHSS zich ontwikkelt, moeten de geschikte standaard maatregelen voor de behandeling van OHSS worden genomen en gevolgd.

Meerlingzwangerschap

Meerlingzwangerschappen en –geboortes zijn gemeld bij alle gonadotrofinebehandelingen, waaronder Puregon. Meerlingzwangerschappen, met name die met hoge aantallen, leiden tot een verhoogd risico op nadelige maternale (complicaties bij de zwangerschap en bevalling) en perinatale effecten (laag geboortegewicht). Voor anovulatoire vrouwen die een ovulatie-inductiebehandeling ondergaan, kan het controleren van de folliculaire ontwikkeling met transvaginale echoscopie helpen bij het bepalen van het al dan niet voortzetten van de cyclus om zodoende het risico op meerlingzwangerschap te verminderen. Het gelijktijdig bepalen van de estradiolserumspiegel kan eveneens van nut zijn. Voor aanvang van de behandeling dient op deze mogelijke risico's te worden gewezen.

Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerlingzwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal ingebrachte embryo's. Wanneer het gebruikt wordt voor een ovulatie-inductiecyclus, zou geschikte aanpassing(en) van de dosis FSH de rijping van meerdere follikels moeten voorkomen.

Ectopische zwangerschap

Onvruchtbare vrouwen die worden behandeld met ART hebben een hogere incidentie van ectopische zwangerschappen. 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.

Spontane abortus

Bij behandeling in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken is het percentage miskramen hoger dan normaal.

Vasculaire complicaties

Tromboembolische voorvallen die wel of niet in verband zijn gebracht met OHSS, zijn gemeld na behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon. Intravasculaire trombose, wat kan ontstaan in veneuze of arteriële bloedvaten, kan een verminderde bloedstroom naar vitale organen of ledematen veroorzaken. Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor tromboembolische voorvallen, zoals persoonlijke of familieanamnese, ernstige obesitas of trombofilie, kan behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon, het risico op tromboembolische voorvallen verhogen. Bij deze vrouwen moeten de voordelen van het toedienen van gonadotrofines, waaronder Puregon, worden afgewogen tegen de risico's. Wel dient hierbij te worden opgemerkt dat zwangerschap op zichzelf ook een verhoogd risico op trombose geeft.

Congenitale malformaties

De incidentie van aangeboren afwijkingen na ART 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 verhoogde kans op meerlingzwangerschappen ten grondslag liggen.

Ovariumtorsie

Ovariumtorsie is gemeld na behandeling met gonadotrofines waaronder Puregon. Ovariumtorsie kan geassocieerd worden met andere risicofactoren zoals OHSS, zwangerschap, eerdere abdominale chirurgie, ovariumtorsie in de anamnese, en eerder doorgemaakte of bestaande ovariumcysten en polycysteuze eierstokken. Schade aan de eierstok veroorzaakt door een verminderde bloedtoevoer kan beperkt worden door vroege diagnose en onmiddellijke detorsie.

Neoplasmata van het ovarium en andere voortplantingsorganen

Er zijn benigne en maligne neoplasmata van het ovarium en van andere voortplantingsorganen gerapporteerd bij vrouwen die meerdere infertiliteitsbehandelingen hebben ondergaan. Het is niet bewezen dat behandeling met gonadotrofines het risico op deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen verhoogt.

Andere medische aandoeningen

Medische aandoeningen die een zwangerschap contra-indiceren moeten ook worden geëvalueerd alvorens te starten met de behandeling met Puregon.

Bij mannen

Primair testiculair falen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH in mannen wijst op primaire testiculaire insufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op de combinatie Puregon/hCG.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van Puregon en clomifeencitraat kan de follikelreactie versterken. Bij een door een GnRH-agonist geïnduceerde suppressie van de hypofyse kan een hogere dosis Puregon nodig zijn om een adequate follikelreactie te bewerkstelligen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Puregon wordt gebruikt bij de behandeling van vrouwen die ovulatie-inductie of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken. Bij mannen wordt Puregon gebruikt bij de behandeling van deficiënte spermatogenese veroorzaakt door hypogonadotroop hypogonadisme. Voor dosering en wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

Zwangerschap

Puregon is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. In geval van onbedoelde blootstelling tijdens zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van recombinant FSH uit te sluiten hoewel er tot op heden geen bijzondere malformatieve effecten zijn gerapporteerd. In dierstudies zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens uit klinische of dierstudies over de uitscheiding van follitropine bèta in de moedermelk. Vanwege het hoge moleculair gewicht is het onwaarschijnlijk dat follitropine bèta in de humane melk uitgescheiden wordt. In het geval dat follitropine bèta in humane melk uitgescheiden zou worden, zou het worden afgebroken in het maagdarmkanaal van het kind. Follitropine bèta zou een effect kunnen hebben op de productie van moedermelk.

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

Puregon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Intramusculaire of subcutane toediening van Puregon, kan aanleiding geven tot lokale reacties op de injectieplaats (3 % van alle behandelde patiënten). Deze lokale reacties zijn over het algemeen licht en van tijdelijke aard. Systemische overgevoelighedsreacties zijn niet vaak waargenomen (ongeveer 0,2 % van alle patiënten die behandeld zijn met follitropine bèta).

Behandeling van vrouwen:

Bij ongeveer 4 % van de vrouwen die in klinische studies met follitropine bèta zijn behandeld, zijn tekenen en symptomen van het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS) waargenomen (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen gerelateerd aan dit syndroom zijn pijn en/of congestie in het bekkengebied, buikpijn en/of een opgezette buik, borstklachten en vergrote eierstokken.

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies met follitropine bèta bij vrouwen zijn weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale distensie Buikpijn
	Soms	Buikklachten Obstipatie Diarree Misselijkheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	OHSS Bekkenpijn
	Soms	Borstklachten ¹ Metrorragie Ovariumcyste Eierstokvergroting Ovariumtorsie Baarmoedervergroting Vaginale bloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats ²
	Soms	Systemische overgevoelighedsreacties ³

1. Borstklachten zoals gevoeligheid, pijn en/of congestie en tepelpijn
2. Lokale reacties op de injectieplaats zoals kneuzing, pijn, roodheid, zwelling en jeuk
3. Systemische overgevoelighedsreacties zoals erytheem, urticaria, huiduitslag en pruritus

Ectopische zwangerschappen, miskramen en meerlingzwangerschappen zijn ook gerapporteerd. Deze worden toegeschreven aan de kunstmatige voortplantingstechniek of de daaropvolgende zwangerschap.

Net als met andere gonadotrofines, is het optreden van trombo-embolie sporadisch in verband gebracht met follitropine bèta /hCG therapie.

Behandeling van mannen:

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in een klinische studie met follitropine bèta bij mannen (30 patiënten gedoseerd) zijn weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie ¹	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Acne Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Epididymale cyste Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats ²

1. Bijwerkingen die eenmalig gerapporteerd zijn, hebben de frequentie 'vaak' omdat een enkele melding de frequentie verhoogt tot groter dan 1 %
2. Lokale reacties op injectieplaats waaronder verharding en pijn

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over acute toxiciteit bij de mens, maar aangetoond is dat de acute toxiciteit van Puregon en van urinaire gonadotrofinepreparaten in dierstudies zeer laag is. Een te hoge dosis FSH kan leiden tot hyperstimulatie van de ovaria (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotrofines, ATC-code: G03G A06.

Puregon bevat recombinant FSH. De werkzame stof wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie, gebruik makend van een Chinese hamster-ovariumcellijn waarin de genen voor de beide menselijke FSH-subeenheden tot expressie worden gebracht. De primaire aminozuurvolgorde is identiek aan die van natuurlijk humaan FSH. Er zijn kleine verschillen in de suikerzijketens vastgesteld.

Werkingsmechanisme

FSH is noodzakelijk voor normale follikelgroei en -rijping, en voor de gonadale steroïdproductie. Bij de vrouw zijn de FSH-plasmaspiegels mede bepalend voor het tijdstip van aanvang en de duur van de follikelontwikkeling en daarmee voor het aantal follikels dat tot rijping komt, en voor het moment waarop follikels pre-ovulatoire kenmerken krijgen. Puregon kan derhalve worden gebruikt om de follikelrijping en de steroïdproductie te stimuleren in bepaalde gevallen van een gestoorde gonadale functie. Voorts kan Puregon worden gebruikt bij kunstmatige voortplantingstechnieken om de

gelijktijdige ontwikkeling van meerdere follikels te bewerkstelligen [bijvoorbeeld bij *in-vitro*fertilisatie gevolgd door embryo-transfer (IVF/ET), bij 'gamete intra-fallopian transfer' (GIFT), en bij intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)]. Een behandeling met Puregon wordt meestal gevolgd door toediening van een hCG-preparaat, teneinde de laatste fase in de follikelrijping, te weten hervatting van de meiose en vervolgens ovulatie, te induceren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies waarbij recFSH (follitropine bèta) en urinair FSH werden vergeleken voor gecontroleerde ovariële stimulatie bij vrouwen die deelnamen aan een programma voor kunstmatige voortplantingstechnieken (ART) en voor ovulatie-inductie (zie onderstaande tabellen 1 en 2), had Puregon een sterker effect dan urinair FSH zoals gemeten aan de hand van een lagere totale dosis en een kortere benodigde behandelingsperiode om follikelrijping te induceren.

Voor wat betreft gecontroleerde ovariële stimulatie, resulteerde Puregon in een hoger aantal geogste eicellen bij een lagere totale dosis en een kortere behandelingsperiode in vergelijking met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie 37.608 (gerandomiseerde, groepenvergelijkende klinische studie ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van Puregon met die van urinair FSH bij gecontroleerde ovariële stimulatie).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Gemiddeld aantal geogste eicellen	10,84*	8,95
Gemiddelde totale dosis (aantal ampullen van 75 IE)	28,5*	31,8
Gemiddelde duur van FSH-stimulatie (dagen)	10,7*	11,3

* De verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ($p < 0,05$).

Voor wat betreft ovulatie-inductie, resulteerde Puregon in een lagere mediane totale dosis en een kortere mediane behandelingsperiode in vergelijking met urinair FSH.

Tabel 2: Resultaten van studie 37.609 (gerandomiseerde, groepenvergelijkende klinische studie ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van Puregon met die van urinair FSH bij ovulatie-inductie).

	Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Gemiddeld aantal follikels ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediane totale dosis (IE) ^a	750*	1035
Mediane behandelingsperiode (dagen) ^a	10,0*	13,0

* De verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ($p < 0,05$).

^a Alleen vrouwen bij wie ovulatie geïnduceerd werd (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire of subcutane toediening van Puregon worden maximale FSH-concentraties binnen ongeveer 12 uur bereikt. Na intramusculaire toediening van Puregon zijn de maximum FSH concentraties bij mannen hoger en worden eerder bereikt dan bij vrouwen. Vanwege de vertraagde

afgifte uit de injectieplaats en de relatief lange eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 uur (uiteenlopend van 12 tot 70 uur), blijven de FSH-plasmaspiegels verhoogd gedurende 24 tot 48 uur. Als gevolg van de betrekkelijk lange eliminatiehalfwaardetijd zijn de plasmaconcentraties van FSH na herhaalde toediening van Puregon ongeveer 1,5 tot 2,5 keer hoger dan na eenmalige toediening. Deze toename draagt bij tot het bereiken van therapeutische FSH-plasmaspiegels. Er zijn geen significante farmacokinetische verschillen na intramusculaire en subcutane toediening van Puregon. In beide gevallen bedraagt de absolute biobeschikbaarheid ongeveer 77 %.

Distributie, biotransformatie en eliminatie

Recombinant FSH lijkt in biochemisch opzicht sterk op het endogene humane FSH en wordt op dezelfde wijze verdeeld, gemetaboliseerd en uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Eenmalige toediening van Puregon aan ratten gaf geen effecten van toxicologische betekenis te zien. Ook in studies met herhaalde toediening aan ratten (twee weken) en honden (dertien weken) van doseringen tot 100 maal de maximale humane dosis, werden geen effecten van toxicologische betekenis waargenomen. Puregon vertoont geen mutagene werking in de Ames test en in de *in-vitro* chromosoomaberratietest met humane lymfocyten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Puregon oplossing voor injectie bevat:

Sucrose

Natriumcitraat

L-methionine

Polysorbaat 20

Water voor injecties.

De pH kan bijgesteld zijn met natriumhydroxide en/of zoutzuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon(s) in de buitenverpakking bewaren.

Voor het gemak van de patiënt, mag Puregon door de patiënt bij 25°C of lager worden bewaard voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml oplossing in een 3 ml injectieflacon (Type I glas) met stop (chlorbutyl).

Verpakkingen van 1, 5 of 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet gebruiken indien de oplossing deeltjes bevat of indien de oplossing niet helder is.

De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/017

EU/1/96/008/018

EU/1/96/008/019

Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/020

EU/1/96/008/021

EU/1/96/008/022

Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/023

EU/1/96/008/024

EU/1/96/008/025

Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/026

EU/1/96/008/027

EU/1/96/008/028

Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/029

EU/1/96/008/030

EU/1/96/008/031

Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/032

EU/1/96/008/033

EU/1/96/008/034

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 mei 1996

Datum van laatste verlenging: 29 mei 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

DD maand JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie
Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie
Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie
Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie

Een patroon bevat een netto dosering van in totaal 150 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,18 ml waterige oplossing. De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn, in een concentratie van 833 IE/ml waterige oplossing. Dit komt overeen met 83,3 microgram eiwit/ml (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit).

Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie

Een patroon bevat een netto dosering van in totaal 300 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,36 ml waterige oplossing. De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn, in een concentratie van 833 IE/ml waterige oplossing. Dit komt overeen met 83,3 microgram eiwit/ml (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit).

Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie

Een patroon bevat een netto dosering van in totaal 600 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,72 ml waterige oplossing. De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn, in een concentratie van 833 IE/ml waterige oplossing. Dit komt overeen met 83,3 microgram eiwit/ml (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit).

Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie

Een patroon bevat een netto dosering van in totaal 900 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 1,08 ml waterige oplossing. De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn, in een concentratie van 833 IE/ml waterige oplossing. Dit komt overeen met 83,3 microgram eiwit/ml (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).
Een heldere en kleurloze oplossing.
In patronen, voor gebruik in combinatie met een pen-injector.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassen vrouwen:

Puregon kan worden toegepast om vruchtbaarheidsstoornissen in de vrouw te behandelen in de volgende klinische gevallen:

- Anovulatie (ook ten gevolge van het Polycysteus Ovarium Syndroom, PCOS), indien behandeling met clomifeencitraat geen resultaat heeft gehad.
- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, teneinde meervoudige follikelrijping te bewerkstelligen bij kunstmatige voortplantingstechnieken [bijvoorbeeld *in-vitro*fertilisatie gevolgd door embryo-transfer (IVF/ET), ‘gamete intra-fallopian transfer’ (GIFT) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)].

Bij volwassen mannen:

- Deficiënte spermatogenese veroorzaakt door hypogonadotroop hypogonadisme.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Puregon dient te worden gestart onder supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsproblemen.

De eerste injectie Puregon dient te worden gegeven onder directe medische supervisie.

Dosering

Dosering voor de vrouw

Zowel inter- als intra-individueel komen grote verschillen voor in de reactie van het ovarium op exogene gonadotrofines. Dit maakt het onmogelijk een eensluidend doseringsschema aan te bevelen. De dosering moet derhalve individueel worden aangepast, al naar gelang de reactie van het ovarium. Dit vereist echografische beoordeling van de folliculaire ontwikkeling. Het gelijktijdig bepalen van de estradiolserumspiegels kan eveneens van nut zijn.

Bij gebruik van de pen-injector dient men zich bewust te zijn van het feit dat de pen een nauwkeurig instrument is dat precies de ingestelde dosis afgeeft. Er is aangetoond dat met de pen ongeveer 18 procent meer FSH wordt toegediend dan met een conventionele injectiespuit. Dit kan in het bijzonder van belang zijn wanneer er binnen één cyclus gewisseld wordt tussen de pen-injector en een conventionele injectiespuit. Een kleine dosisaanpassing kan met name nodig zijn als wordt overgegaan van een injectiespuit naar de pen om te voorkomen dat een te hoge dosis wordt toegediend.

Op basis van de resultaten van vergelijkende klinische studies wordt aanbevolen om gedurende een kortere behandelingsperiode een lagere totale dosis Puregon te geven dan algemeen gebruikelijk is voor urinair FSH, niet alleen met het oog op een optimale follikelontwikkeling maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te verlagen (zie rubriek 5.1).

Klinische ervaring met Puregon is voor beide indicaties gebaseerd op ten hoogste drie behandelingscycli. Praktijkervaring met IVF laat zien dat het behandelingssucces gelijk blijft gedurende de eerste vier pogingen en daarna geleidelijk afneemt.

- Anovulatie

In het algemeen wordt een sequentieel behandelingsschema aanbevolen beginnend met de dagelijkse toediening van 50 IE Puregon. Deze dosis wordt gedurende ten minste 7 dagen gehandhaafd. Indien er geen ovariële respons optreedt, wordt de dagelijkse dosis geleidelijk verhoogd totdat de follikelgroei en/of de estradiolplasmaconcentratie voldoende farmacodynamische respons aangeven. Een toename in estradiolspiegels van 40-100 % per dag wordt optimaal geacht. De dagdosis wordt dan verder aangehouden totdat pre-ovulatoire omstandigheden worden bereikt. Pre-ovulatoire omstandigheden zijn bereikt indien met behulp van echoscopie een dominante follikel van minstens 18 mm in diameter wordt gezien en/of estradiolplasmaconcentraties van 300-900 picogram/ml (1000-3000 pmol/l) worden bereikt. Meestal is een behandelperiode van 7-14 dagen voldoende om dit te bereiken. De toediening van Puregon wordt dan gestaakt, waarna ovulatie kan worden opgewekt door toediening van een dosis humaan choriongonadotrofine (hCG).

Indien het aantal reagerende follikels te groot is of de estradiolspiegels te snel stijgen, dat wil

zeggen indien de dagelijkse toename gedurende 2 of 3 opeenvolgende dagen meer dan 100 % bedraagt, moet de dagelijkse dosis worden verlaagd.

Omdat follikels met een diameter groter dan 14 mm in principe tot zwangerschap kunnen leiden bestaat bij multipale pre-ovulatoire follikels groter dan 14 mm de kans op meerlingzwangerschappen. In dat geval dient geen hCG te worden gegeven en moet bevruchting worden vermeden, teneinde een meervoudige zwangerschap te voorkomen.

- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij medisch geassisteerde voortplantingstechnieken
Er worden verschillende stimulatieprotocollen toegepast. Een aanvangsdosis van 100 tot 225 IE wordt aanbevolen voor ten minste de eerste vier dagen. Daarna kan de dosis per individu worden aangepast al naar gelang de reactie van het ovarium. In klinische studies is aangetoond dat onderhoudsdoseringen variërend van 75 tot 375 IE gedurende 6 tot 12 dagen voldoende zijn alhoewel een meer langdurige behandeling noodzakelijk kan zijn.
Puregon kan alleen worden gegeven of, ter voorkoming van een premature LH-piek, in combinatie met een GnRH-agonist of antagonist. Bij gebruik van een GnRH-agonist, kan in totaal een hogere dosis Puregon nodig zijn voor het opwekken van een adequate follikelreactie. De ovariële respons wordt gevolgd met behulp van echoscopie. Gelijktijdige bepaling van de estradiolserumspiegels kan eveneens van nut zijn. Indien door middel van echoscopie de aanwezigheid van minstens drie follikels van 16-20 mm wordt vastgesteld en er een goede estradiolrespons is (een plasmaspiegel van 300-400 picogram/ml (1000-1300 pmol/l) voor elke follikel groter dan 18 mm in diameter), kan de laatste fase in de follikelrijping worden geïnduceerd. Dit gebeurt door toediening van hCG. Ovumaspiratie vindt 34-35 uur later plaats.

Dosering voor de man

Puregon dient in een dosis van 450 IE/week gegeven te worden, bij voorkeur verdeeld over 3 doseringen van 150 IE, tezamen met hCG. De behandeling met Puregon en hCG dient ten minste 3 tot 4 maanden voortgezet te worden voordat enige verbetering in spermatogenese verwacht kan worden. Voor het evalueren van het effect van de behandeling wordt semenanalyse aanbevolen 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling. Wanneer een patiënt na deze periode geen respons heeft vertoond, kan de combinatietherapie worden voortgezet; huidige klinische ervaring geeft aan dat er een behandeling van minstens 18 maanden of langer nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Puregon bij pediatrische patiënten voor de goedgekeurde indicatie.

Wijze van toediening

Puregon oplossing voor injectie in patronen is ontwikkeld voor het gebruik met de Puregon Pen en dient subcutaan te worden toegediend. De injectieplaats dient te worden afgewisseld om lipo-atrofie te voorkomen.

Gebruikmakend van de pen kan Puregon door de patiënt zelf worden toegediend mits goed geïnstrueerd door de arts.

4.3 Contra-indicaties

Bij mannen en vrouwen

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Tumoren van het ovarium, de mammae, de uterus, de testis, de hypofyse of de hypothalamus.
- Primaire gonadale insufficiëntie.

Hiernaast ook voor vrouwen

- Vaginale bloeding, waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Ovariumcysten of vergrote ovaria, niet gerelateerd aan het Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS).

- Anatomische afwijkingen van de geslachtsorganen, waardoor zwangerschap onmogelijk is.
- Fibroïde tumoren in de uterus, waardoor zwangerschap niet mogelijk is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties voor antibiotica

- Puregon kan sporen streptomycine en/of neomycine bevatten. Deze antibiotica kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken bij daarvoor gevoelige personen.

Onvruchtbaarheidsevaluatie voor start van de behandeling

- Vóór het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar op geschikte wijze vastgesteld te worden. In het bijzonder moeten de patiënten worden gecontroleerd op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus, en moet passende specifieke behandeling worden gegeven.

Bij vrouwen

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

OHSS is een medische aandoening die zich onderscheidt van een ongecompliceerde ovariumvergroting. Klinische tekenen en symptomen van lichte en matige OHSS zijn buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige ovariumvergroting en ovariumcysten. Ernstige OHSS kan levensbedreigend zijn. Klinische symptomen van ernstige OHSS zijn grote ovariumcysten, acute buikpijn, ascites, pleurale effusie, hydrothorax, dyspneu, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan in samenhang met OHSS een veneuze of arteriële trombo-embolie optreden. Voorbijgaande afwijkingen van de resultaten van leverfunctieonderzoeken die indicatief zijn voor leverdysfunctie zijn gemeld in samenhang met OHSS, met of zonder morfologische veranderingen bij leverbiopsie.

OHSS kan worden veroorzaakt door toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG) en door zwangerschap (endogeen hCG). Doorgaans treedt vroege OHSS op binnen 10 dagen na het toedienen van hCG en kan gepaard gaan met een sterke ovariële reactie op gonadotropinestimulatie. Late OHSS treedt meer dan 10 dagen na hCG-toediening op, als gevolg van de hormonale veranderingen in de zwangerschap. Vanwege het risico op OHSS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven.

Vrouwen met bekende risicofactoren voor een hoge ovariële respons kunnen bijzonder vatbaar zijn voor het ontwikkelen van OHSS tijdens of na de behandeling met Puregon. Voor vrouwen die de eerste cyclus van ovariële stimulatie ondergaan en voor wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt nauwlettende controle van vroege tekenen en symptomen van OHSS aanbevolen.

Om de kans op OHSS te verkleinen moet voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling echografisch de ontwikkeling van follikels worden bepaald. Het gelijktijdig meten van de estradiolserumspiegel kan eveneens van nut zijn. Bij kunstmatige voortplantingstechnieken (Assisted Reproductive Technology, ART) is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van OHSS bij 18 of meer follikels met een diameter van 11 mm of groter. Wanneer er in totaal 30 of meer follikels worden aangetroffen, is het raadzaam de toediening van hCG achterwege te laten.

Afhankelijk van de ovariële respons kunnen de onderstaande maatregelen overwogen worden om OHSS te verminderen:

- verdere stimulatie met een gonadotrofinepreparaat maximaal 3 dagen staken (coasting);
- niet toedienen van hCG en de behandelingscyclus annuleren;
- een dosis urinair hCG van minder dan 10.000 IE toedienen voor de inductie van de uiteindelijke oöcytrijping, bijvoorbeeld 5000 IE urinair hCG of 250 microgram rec-hCG (equivalent aan ongeveer 6500 IE urinair hCG);

- de nieuwe embryo-transfer annuleren en alle embryo's cryopreserveren voor toekomstige embryo-transfer;
- vermijden van hCG-toediening voor ondersteuning in de luteale fase.

Indien OHSS zich ontwikkelt, moeten de geschikte standaard maatregelen voor de behandeling van OHSS worden genomen en gevolgd.

Meerlingzwangerschap

Meerlingzwangerschappen en –geboortes zijn gemeld bij alle gonadotrofinebehandelingen, waaronder Puregon. Meerlingzwangerschappen, met name die met hoge aantallen, leiden tot een verhoogd risico op nadelige maternale (complicaties bij de zwangerschap en bevalling) en perinatale effecten (laag geboortegewicht). Voor anovulatoire vrouwen die een ovulatie-inductiebehandeling ondergaan, kan het controleren van de folliculaire ontwikkeling met transvaginale echoscopie helpen bij het bepalen van het al dan niet voortzetten van de cyclus om zodoende het risico op meerlingzwangerschap te verminderen. Het gelijktijdig bepalen van de estradiolserumspiegel kan eveneens van nut zijn. Voor aanvang van de behandeling dient op deze mogelijke risico's te worden gewezen.

Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerlingzwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal ingebrachte embryo's. Wanneer het gebruikt wordt voor een ovulatie-inductiecyclus, zou geschikte aanpassing(en) van de dosis FSH de rijping van meerdere follikels moeten voorkomen.

Ectopische zwangerschap

Onvruchtbare vrouwen die worden behandeld met ART hebben een hogere incidentie van ectopische zwangerschappen. 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.

Spontane abortus

Bij behandeling in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken is het percentage miskramen hoger dan normaal.

Vasculaire complicaties

Tromboembolische voorvallen die wel of niet in verband zijn gebracht met OHSS, zijn gemeld na behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon. Intravasculaire trombose, wat kan ontstaan in veneuze of arteriële bloedvaten, kan een verminderde bloedstroom naar vitale organen of ledematen veroorzaken. Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor tromboembolische voorvallen, zoals persoonlijke of familieanamnese, ernstige obesitas of trombofilie, kan behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon, het risico op tromboembolische voorvallen verhogen. Bij deze vrouwen moeten de voordelen van het toedienen van gonadotrofines, waaronder Puregon, worden afgewogen tegen de risico's. Wel dient hierbij te worden opgemerkt dat zwangerschap op zichzelf ook een verhoogd risico op trombose geeft.

Congenitale malformaties

De incidentie van aangeboren afwijkingen na ART 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 grotere kans op meerlingzwangerschappen ten grondslag liggen.

Ovariumtorsie

Ovariumtorsie is gemeld na behandeling met gonadotrofines waaronder Puregon. Ovariumtorsie kan geassocieerd worden met andere risicofactoren zoals OHSS, zwangerschap, eerdere abdominale chirurgie, ovariumtorsie in de anamnese, eerder doorgemaakte of bestaande ovariumcysten en polycysteuze eierstokken. Schade aan de eierstok veroorzaakt door een verminderde bloedtoevoer kan beperkt worden door vroege diagnose en onmiddellijke detorsie.

Neoplasmata van het ovarium en andere voortplantingsorganen

Er zijn benigne en maligne neoplasmata van het ovarium en van andere voortplantingsorganen gerapporteerd bij vrouwen die meerdere infertiliteitsbehandelingen hebben ondergaan. Het is niet bewezen dat behandeling met gonadotrofines het risico op deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen verhoogt.

Andere medische aandoeningen

Medische aandoeningen die een zwangerschap contra-indiceren moeten ook worden geëvalueerd alvorens te starten met de behandeling met Puregon.

Bij mannen

Primair testiculair falen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH in mannen wijst op primaire testiculaire insufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op de combinatie Puregon/hCG.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van Puregon en clomifeencitraat kan de follikelreactie versterken. Bij een door een GnRH-agonist geïnduceerde suppressie van de hypofyse kan een hogere dosis Puregon nodig zijn om een adequate follikelreactie te bewerkstelligen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Puregon wordt gebruikt bij de behandeling van vrouwen die ovulatie-inductie of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken. Bij mannen wordt Puregon gebruikt bij de behandeling van deficiënte spermatogenese veroorzaakt door hypogonadotroop hypogonadisme. Voor dosering en wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

Zwangerschap

Puregon is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. In geval van onbedoelde blootstelling tijdens zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van recombinant FSH uit te sluiten hoewel er tot op heden geen bijzondere malformatieve effecten zijn gerapporteerd. In dierstudies zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens uit klinische of dierstudies over de uitscheiding van follitropine bèta in de moedermelk. Vanwege het hoge moleculair gewicht is het onwaarschijnlijk dat follitropine bèta in de humane melk uitgescheiden wordt. In het geval dat follitropine bèta in humane melk uitgescheiden zou worden, zou het worden afgebroken in het maagdarmkanaal van het kind. Follitropine bèta zou een effect kunnen hebben op de productie van moedermelk.

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

Puregon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Intramusculaire of subcutane toediening van Puregon, kan aanleiding geven tot lokale reacties op de injectieplaats (3 % van alle behandelde patiënten). Deze lokale reacties zijn over het algemeen licht en van tijdelijke aard. Systemische overgevoelighedsreacties zijn niet vaak waargenomen (ongeveer 0,2 % van alle patiënten die behandeld zijn met follitropine bèta).

Behandeling van vrouwen:

Bij ongeveer 4 % van de vrouwen die in klinische studies met follitropine bèta zijn behandeld, zijn tekenen en symptomen van het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS) waargenomen (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen gerelateerd aan dit syndroom zijn pijn en/of congestie in het bekkengebied, buikpijn en/of een opgezette buik, borstklachten en vergrote eierstokken.

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies met follitropine bèta bij vrouwen zijn weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale distensie Buikpijn
	Soms	Buikklachten Obstipatie Diarree Misselijkheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	OHSS Bekkenpijn
	Soms	Borstklachten ¹ Metrorragie Ovariumcyste Eierstokvergroting Ovariumtorsie Baarmoedervergroting Vaginale bloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats ²
	Soms	Systemische overgevoelighedsreactie ³

1. Borstklachten zoals gevoeligheid, pijn en/of congestie en tepelpijn
2. Lokale reacties op de injectieplaats zoals kneuzing, pijn, roodheid, zwelling en jeuk
3. Systemische overgevoelighedsreactie zoals erytheem, urticaria, huiduitslag en pruritus

Ectopische zwangerschappen, miskramen en meerlingzwangerschappen zijn ook gerapporteerd. Deze worden toegeschreven aan de kunstmatige voortplantingstechniek of de daaropvolgende zwangerschap.

Net als met andere gonadotrofines, is het optreden van trombo-embolie sporadisch in verband gebracht met follitropine bèta /hCG-therapie.

Behandeling van mannen:

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in een klinische studie met follitropine bèta bij mannen (30 patiënten gedoseerd) zijn weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie ¹	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Acne Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Epididymale cyste Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats ²

1. Bijwerkingen die eenmalig gerapporteerd zijn, hebben de frequentie 'vaak' omdat een enkele melding de frequentie verhoogt tot groter dan 1 %
2. Lokale reacties op injectieplaats waaronder verharding en pijn

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over acute toxiciteit bij de mens, maar aangetoond is dat de acute toxiciteit van Puregon en van urinaire gonadotrofinepreparaten in dierstudies zeer laag is. Een te hoge dosis FSH kan leiden tot hyperstimulatie van de ovaria (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotrofines, ATC-code: G03G A06.

Puregon bevat recombinant FSH. De werkzame stof wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie, gebruik makend van een Chinese hamster-ovariumcellijn waarin de genen voor de beide menselijke FSH-subeenheden tot expressie worden gebracht. De primaire aminozuurvolgorde is identiek aan die van natuurlijk humaan FSH. Er zijn kleine verschillen in de suikerzijketens vastgesteld.

Werkingsmechanisme

FSH is noodzakelijk voor normale follikelgroei en -rijping, en voor de gonadale steroïdproductie. Bij de vrouw zijn de FSH-plasmaspiegels mede bepalend voor het tijdstip van aanvang en de duur van de follikelontwikkeling en daarmee voor het aantal follikels dat tot rijping komt, en voor het moment waarop follikels pre-ovulatoire kenmerken krijgen. Puregon kan derhalve worden gebruikt om de follikelrijping en de steroïdproductie te stimuleren in bepaalde gevallen van een gestoorde gonadale functie. Voorts kan Puregon worden gebruikt bij kunstmatige voortplantingstechnieken om de gelijktijdige ontwikkeling van meerdere follikels te bewerkstelligen [bijvoorbeeld bij *in-vitro*fertilisatie gevolgd door embryo-transfer (IVF/ET), bij 'gamete intra-fallopian transfer' (GIFT), en bij intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)]. Een behandeling met Puregon wordt meestal gevolgd door toediening van een hCG-preparaat, teneinde de laatste fase in de follikelrijping, te weten hervatting van de meiose en vervolgens ovulatie, te induceren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies waarbij recFSH (follitropine bèta) en urinair FSH werden vergeleken voor gecontroleerde ovariële stimulatie bij vrouwen die deelnamen aan een programma voor kunstmatige voortplantingstechnieken (ART) en voor ovulatie-inductie (zie onderstaande tabellen 1 en 2), had Puregon een sterker effect dan urinair FSH zoals gemeten aan de hand van een lagere totale dosis en een kortere benodigde behandelingsperiode om follikelrijping te induceren.

Voor wat betreft gecontroleerde ovariële stimulatie, resulteerde Puregon in een hoger aantal geogste eicellen bij een lagere totale dosis en een kortere behandelingsperiode in vergelijking met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie 37.608 (gerandomiseerde, groepenvergelijkende klinische studie ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van Puregon met die van urinair FSH bij gecontroleerde ovariële stimulatie).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Gemiddeld aantal geogste eicellen	10,84*	8,95
Gemiddelde totale dosis (aantal ampullen van 75 IE)	28,5*	31,8
Gemiddelde duur van FSH-stimulatie (dagen)	10,7*	11,3

* De verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ($p < 0,05$).

Voor wat betreft ovulatie-inductie, resulteerde Puregon in een lagere mediane totale dosis en een kortere mediane behandelingsperiode in vergelijking met urinair FSH.

Tabel 2: Resultaten van studie 37.609 (gerandomiseerde, groepenvergelijkende klinische studie ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van Puregon met die van urinair FSH bij ovulatie-inductie).

	Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Gemiddeld aantal follikels ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediane totale dosis (IE) ^a	750*	1035
Mediane behandelingsperiode (dagen) ^a	10,0*	13,0

* De verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ($p < 0,05$).

^a Alleen vrouwen bij wie ovulatie geïnduceerd werd (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van Puregon wordt een maximale FSH-concentratie binnen ongeveer 12 uur bereikt. Vanwege de vertraagde afgifte uit de injectieplaats en de eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 uur (uiteenlopend van 12 tot 70 uur), blijven de FSH-plasmaspiegels verhoogd gedurende 24 tot 48 uur. Als gevolg van de betrekkelijk lange eliminatiehalfwaardetijd zijn de plasmaconcentraties van FSH na herhaalde toediening van Puregon ongeveer 1,5 tot 2,5 keer hoger dan na eenmalige toediening. Deze toename draagt bij tot het bereiken van therapeutische FSH-plasmaspiegels.

De absolute biobeschikbaarheid na subcutane toediening van Puregon bedraagt ongeveer 77 %.

Distributie, biotransformatie en eliminatie

Recombinant FSH lijkt in biochemisch opzicht sterk op het endogene humane FSH en wordt op dezelfde wijze verdeeld, gemetaboliseerd en uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Eenmalige toediening van Puregon aan ratten gaf geen effecten van toxicologische betekenis te zien. Ook in studies met herhaalde toediening aan ratten (twee weken) en honden (dertien weken) van doseringen tot 100 maal de maximale humane dosis, werden geen effecten van toxicologische betekenis waargenomen. Puregon vertoont geen mutagene werking in de Ames test en in de *in-vitro* chromosoomaberratietest met humane lymfocyten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Puregon oplossing voor injectie bevat:

Sucrose

Natriumcitraat

L-methionine

Polysorbaat 20

Benzylalcohol

Water voor injecties.

De pH kan bijgesteld zijn met natriumhydroxide en/of zoutzuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Als de patroon eenmaal is aangeprikt mag het product nog maximaal 28 dagen worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De patroon in de buitenverpakking bewaren.

Voor het gemak van de patiënt, mag Puregon door de patiënt bij 25 °C of lager worden bewaard voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie

0,18 ml oplossing in 1,5 ml patroon (Type I glas) met grijs rubberen piston en aluminium krimp-capsule met rubberen inleg.

Verpakking van 1 patroon en 3 naalden te gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.

Patronen bevatten minimaal 225 IE FSH activiteit in 0,270 ml waterige oplossing, voldoende voor een netto dosering van in totaal 150 IE.

Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie

0,36 ml oplossing in 1,5 ml patroon (Type I glas) met grijs rubberen piston en aluminium krimp-capsule met rubberen inleg.

Verpakking van 1 patroon en 6 naalden te gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.

Patronen bevatten minimaal 400 IE FSH activiteit in 0,480 ml waterige oplossing, voldoende voor een netto dosering van in totaal 300 IE.

Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie

0,72 ml oplossing in 1,5 ml patroon (Type I glas) met grijs rubberen piston en aluminium krimp-capsule met rubberen inleg.

Verpakking van 1 patroon en 6 naalden te gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.

Patronen bevatten minimaal 700 IE FSH activiteit in 0,840 ml waterige oplossing, voldoende voor een netto dosering van in totaal 600 IE.

Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie

1,08 ml oplossing in 1,5 ml patroon (Type I glas) met grijs rubberen piston en aluminium krimp-capsule met rubberen inleg.

Verpakking van 1 patroon en 9 naalden te gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.

Patronen bevatten minimaal 1025 IE FSH activiteit in 1,230 ml waterige oplossing, voldoende voor een netto dosering van in totaal 900 IE.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet gebruiken indien de oplossing deeltjes bevat of indien de oplossing niet helder is.

Puregon oplossing voor injectie is ontworpen voor gebruik in combinatie met de Puregon Pen. De instructies voor het gebruik van de pen dienen te worden opgevolgd.

Eventueel aanwezige lucht dient uit de patroon te worden verwijderd alvorens te injecteren (zie de handleiding van de pen).

Lege patronen mogen niet opnieuw gevuld worden.

Aan de Puregon patronen mogen geen andere geneesmiddelen worden toegevoegd.

Gooi naalden direct na gebruik weg.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/040

Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/038

Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/039

Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/041

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 mei 1996

Datum van laatste verlenging: 29 mei 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

DD maand JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.