

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pregnyl 5000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pregnyl 5000 IU -valmiste sisältää kylmäkuivatun injektiokuiva-aineen ja liuottimen injektionesteen valmistamista varten. Vaikuttava aine on ihmisen koriongonadotropiini (hCG), jota saadaan raskaana olevien naisten virtsasta ja joka vaikuttaa lutropiinin (LH) tavoin.

Yksi injektiopullo sisältää 5000 IU:ta ihmisen koriongonadotropiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen jauhe tai ”kakku”. Liuotin on kirkas ja väritön vesiliuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

*Naiset:*

- Ovulaation induktio anovulaatiosta tai heikentyneestä follikkelinkypsymisestä johtuvan subfertiliteetin hoidossa.
- Follikkelien valmistaminen punktiota varten hallitussa munasarjojen hyperstimulaatiossa (hedelmöityshoidot).
- Luteaalivaiheen tukeminen.

*Miehet:*

- Hypogonadotrooppinen hypogonadismi (myös idiopaattiset dysspermiat ovat reagoineet positiivisesti gonadotropiineille).
- Viivästynyt puberteetti aivolisäkkeen gonadotropiinivajaatuotannon vuoksi.
- Piilokiveksisyys, muu kuin anatomisesta esteestä johtuva.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

*Annostus naisilla:*

- Ovulaation induktio anovulaatiosta tai heikentyneestä follikkelinkypsymisestä johtuvan subfertiliteetin hoidossa  
Tavallisesti 5000–10000 IU:n Pregnyl-injektio follitropiinihoidon täydennykseksi.
- Follikkelien valmistaminen punktiota varten hallitussa munasarjojen hyperstimulaatiossa  
Tavallisesti 5000–10000 IU:n Pregnyl-injektio follitropiinihoidon täydennykseksi.
- Luteaalivaiheen tukeminen  
Kaksi–kolme 1000–3000 IU:n injektiota yhdeksän päivän sisällä ovulaatiosta tai alkionsiirrosta (esim. 3, 6 ja 9 päivän kuluttua ovulaation induktiosta).

*Annostus miehillä:*

- Hypogonadotrooppinen hypogonadismi  
1000–2000 IU Pregnyliä 2–3 kertaa viikossa. Jos pääasiallinen ongelma on hedelmällisyyden aleneminen, Pregnyl-lääkitykseen voidaan lisätä follitropiinia sisältävä valmiste 2–3 kertaa viikossa. Tätä hoitoa tulee jatkaa vähintään kolme kuukautta ennen kuin spermatogeneesin paranemista voidaan odottaa. Testosteronikorvaushoito on keskeytettävä tämän hoidon ajaksi. Kun paranemista todetaan, ylläpitohoitoon voidaan joskus käyttää yksinomaan hCG:tä.
- Viivästynyt puberteetti aivolisäkkeen gonadotropiinivajaatuotantoon liittyen  
1500 IU 2–3 kertaa viikossa vähintään kuuden kuukauden ajan.
- Piilokiveksisyys muu kuin anatomisesta poikkeavuudesta johtuva
  - alle 2-vuotiaat: 250 IU kahdesti viikossa kuuden viikon ajan,
  - 2–6-vuotiaat: 500–1000 IU kahdesti viikossa kuuden viikon ajan,
  - yli 6-vuotiaat: 1500 IU kahdesti viikossa kuuden viikon ajan.Tarvittaessa tämä hoito voidaan toistaa.

#### Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Liutin lisätään kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen ja näin valmistettu Pregnyl-injektioneste tulee antaa hitaasti lihakseen tai ihon alle.

### **4.3 Vasta-aiheet**

*Naisilla ja miehillä:*

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille humaanigonadotropiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Todettu tai epäilty sukupuolihormonista riippuva kasvain, kuten munasarjasyöpä, rintasyöpä ja kohtusyöpä naisella ja eturauhassyöpä tai rintasyöpä miehellä.

*Naisilla lisäksi:*

- Lisääntymiselinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi.
- Kohdun lihaskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi.
- Poikkeava emätinverenvuoto (ei kuukautisvuoto), jonka syytä ei tunneta tai jota ei ole diagnosoitu.
- Munasarjarakkulat (kystat) tai munasarjojen suurentuminen, joka ei liity monirakkulaiseen munasarjaoireyhtymään.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*Miehet ja naiset:*

Yliherkkyysreaktiot:

- Yliherkkyysreaktioita (sekä yleistyneitä että paikallisia), anafylaksiaa ja angioedeemaa on raportoitu. Epäiltäessä yliherkkyysreaktiota on Pregnylin käyttö keskeytettävä ja muut mahdolliset syyt tapahtumalle selvitettävä. (Ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

### Yleistä:

- Potilaat on tutkittava hoitamattomien, muiden kuin sukuelinperäisten endokriinisten häiriöiden (esim. kilpirauhas-, lisämunuais- tai aivolisäkeperäiset) varalta ja annettava tarkoituksenmukaista hoitoa.
- Tämän lääkeaineen aktiivaine on eristetty ihmisen virtsasta. Siksi riskiä (tunnettujen tai tuntemattomien) taudinaiheuttajien välityksestä ei voi poissulkea. Tapauksia, joissa ihmisen virtsasta eristetyssä gonadotropiinivalmisteessa olisi viruskontaminaatiota, ei ole raportoitu.
- Pregnyl-valmistetta ei tule käyttää painon alentamiseen. Koriongonadotropiinilla (hCG) ei ole vaikutusta rasvametaboliaan, rasvan jakautumiseen tai ruokahaluun.

### *Naiset:*

#### Monisikiöraskaudet ja -synnytykset:

- Monisikiöisten raskauksien riski on suurentunut gonadotropiinivalmisteilla indusoidun ovulaation tuloksena alkaneissa raskauksissa.

#### Kohdunulkoinen raskaus:

- Hedelmöityshoitoja saavilla hedelmättömillä naisilla kohdunulkoisten raskauksien ilmaantuvuus on suurentunut. Siksi on tärkeää varmistaa ultraäänellä varhaisessa vaiheessa, että raskaus on kohdunsisäinen.

#### Keskenmenot:

- Keskenmenojen määrä on suurempi naisilla, jotka ovat saaneet avusteisia hedelmöityshoitoja keinoalkuisten lisääntymismenetelmien yhteydessä kuin normaaliväestössä.

#### Synnyttäiset epämuodostumat:

- Keinoalkuisia lisääntymismenetelmiä käytettäessä voi synnyttäisten epämuodostumien riski olla hieman suurempi kuin spontaaniraskauksissa. Tämän hieman suurentuneen riskin ajatellaan johtuvan eroista vanhempien ominaisuuksissa (esim. äidin ikä, siittiöiden ominaisuudet) ja monisikiöraskauksien mahdollisuuden suurenemisesta keinoalkuisten lisääntymismenetelmien yhteydessä. Ei ole osoitettu, että gonadotropiinien käytöllä hedelmöityshoitojen aikana olisi yhteys synnyttäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen.

#### Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS):

- OHSS on lääketieteellinen tapahtuma, joka poikkeaa komplisoitumattomasta munasarjojen suurenemisesta. Lievän ja kohtalaisen OHSS:n kliinisiä merkkejä ja oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, lievä tai kohtalainen munasarjojen suureneminen ja munasarjakystat. Vaikea OHSS voi olla henkeä uhkaava. Vaikean OHSS:n kliinisiä merkkejä ja oireita ovat suuret munasarjakystat, akuutti vatsakipu, askites, pleuraeffuusio, hydrothorax, hengenahdistus, vähentynyt virtsaneritys, hematologiset muutokset ja painonnousu. Joissakin harvinaisissa tapauksissa OHSS:n yhteydessä voi esiintyä laskimoiden tai valtimoiden tromboembolioita. OHSS:n yhteydessä on raportoitu myös maksan toimintahäiriöön viittaavia ohimeneviä maksan toimintakokeiden muutoksia, joihin on joissakin tapauksissa liittynyt morfologisia muutoksia maksabiopsiassa.

Suosittelua Pregnyl-annosta ja hoitokiertoa on noudatettava. Pregnylin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hCG:n antaminen voi laukaista OHSS:n. Myös raskaus (endogeeninen hCG) voi aiheuttaa OHSS:n. Varhainen OHSS ilmaantuu yleensä 10 vuorokauden kuluessa hCG:n antamisesta, ja syynä voi olla munasarjojen liiallinen vaste gonadotropiinistimulaatioon.

Myöhäinen OHSS ilmaantuu yli 10 vuorokauden kuluttua hCG-annoksesta raskauteen liittyvien hormonaalisten muutosten seurauksena. OHSS-riskin vuoksi potilaiden tilaa on seurattava vähintään kahden viikon ajan hCG:n antamisen jälkeen.

Naiset, joilla on voimakkaan munasarjavasteen tunnettuja riskitekijöitä, saattavat olla erityisen alttiita OHSS:n kehittymiselle Pregnyl-hoidon jälkeen. Munasarjojen ensimmäisen stimulaatiosyklin aikana, jolloin riskitekijät tunnetaan vasta osittain, naisen tilaa on seurattava tarkoin munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän varhaisten merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

OHSS-riskin pienentämistä koskevia hoitokäytäntöjä on noudatettava avusteisten hedelmöityshoitojen aikana. Munasarjavasteen huolellinen seuranta on tärkeää OHSS-riskin pienentämiseksi. OHSS-riskin tarkkailemiseksi munarakkuloiden kehittymistä on seurattava ultraäänitutkimuksen avulla ennen hoitoa ja säännöllisin välein hoidon aikana. Samanaikaisesta seerumin estradiolipitoisuuksien määrittämisestä saattaa myös olla hyötyä. Hedelmöityshoidossa OHSS:n riski on suurentunut, jos vähintään 11 mm:n suuruisia munarakkuloita on 18 tai enemmän.

Potilailla, joilla on suurentunut OHSS-riski tai jos OHSS kehittyy, on käynnistettävä asianmukainen hoito OHSS:n standardia hoitokäytäntöä noudattaen.

#### Munasarjan kiertyminen:

- Munasarjan kiertymistä on raportoitu gonadotropiinien, myös Pregnylin, käytön jälkeen. Munasarjan kiertyminen saattaa liittyä muihin tiloihin, kuten OHSS:ään, raskauteen, aikaisempaan vatsan alueen leikkaukseen, aikaisempaan munasarjan kiertymiseen ja aikaisempiin tai samanaikaisiin munasarjakystiin. Kiertymän varhainen diagnosointi ja nopea korjaaminen voi vähentää verenkierron heikkenemisestä johtuvaa munasarjojen vaurioitumista.

#### Verisuonikomplikaatiot:

- Gonadotropiinihoitojen, myös Pregnylin, jälkeen on raportoitu tromboembolisia tapahtumia sekä OHSS:n yhteydessä että erillisinä. Tromboosi, joka voi saada alkunsa joko laskimoista tai valtimoista, voi heikentää elintärkeiden sisäelinten tai raajojen verenkiertoa. Naisilla, joilla on yleisesti tunnistettuja tromboosin riskitekijöitä, kuten henkilökohtainen tai sukuanamneesi, vaikea lihavuus tai veritulppataipumus, voi liittyä lisääntynyt laskimo- tai valtimoperäisten tromboembolioiden riski gonadotropiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Näillä naisilla IVF-hoidon etuja on punnittava hoidon riskejä vasten. On kuitenkin huomattava, että myös raskauteen liittyy lisääntynyt tromboosiriski.

#### *Miehet:*

#### Vasta-aineiden muodostuminen:

- hCG:n käyttö voi aiheuttaa hCG-vasta-aineiden muodostumista. Tämä saattaa harvinaisissa tapauksissa johtaa siihen, että hoito ei tehoa.

hCG-hoito lisää androgeenituotantoa. Tästä syystä:

- Jos potilaalla on piilevä tai selvä sydämen vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö, verenpainetauti, epilepsia tai migreeni (tai niitä on anamneesissa), tulee potilasta seurata tarkasti, koska lisääntynyt androgeenituotanto voi joskus aiheuttaa mainittujen tilojen pahenemisen tai uusiutumisen.
- hCG:tä tulee käyttää varoen esipuberteetti-ikäisillä pojilla, ennen aikaisten epifyysirajojen sulkeutumisen tai ennen aikaisen sukupuolikehityksen välttämiseksi. Luuston kypsymistä tulee seurata säännöllisesti. Piilokiveksisyyden hoidossa hormonaalinen hoito voi alentaa kiveksen

itusolujen määrää verrattuna pelkkään leikkaushoitoon.

Potilaat joilla on suolarajoitus: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Pregnylin yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu. Sen vuoksi yhteisvaikutuksia yleisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa ei voi poissulkea.

Pregnyl voi vaikuttaa kymmenen päivän ajan sen annon jälkeen seerumin/virtsan hCG:n immunologiseen määritykseen aiheuttaen virheellisen positiivisen raskaustestin.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Pregnyliä voidaan käyttää luteaalivaiheen tukemiseen, mutta sitä ei tule käyttää myöhemmin raskauden aikana.

##### Imetys

Pregnyliä ei saa käyttää imetyksen aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lääkkeen ei tiedetä vaikuttavan vireyteen eikä keskittymiskykyyn. Pregnyl-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Immuunijärjestelmä

Harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä laaja-alaista ihottumaa tai kuumetta.

##### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Pregnyl voi aiheuttaa injektiokohdassa ilmeneviä reaktiota, kuten mustelmanmuodostusta, kipua, punoitusta, turvotusta ja kutinaa. Satunnaisesti on raportoitu allergisia reaktioita, yleensä injektiokohdan kipua ja/tai ihoreaktio.

##### *Naiset:*

##### Verisuonisto

Harvinaisissa tapauksissa tromboembolia on yhdistetty FSH/hCG-hoitoon, tavallisesti liittyneenä vaikeaan munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hydrothorax vaikean munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän komplikaationa.

##### Ruoansulatuselimistö

Vatsakipu ja maha-suolikanavan oireet kuten pahoinvointi ja ripuli liittyen lievään munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään. Askites vaikean munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän komplikaationa.

##### Sukupuolielimet ja rinnat

Ei-toivottu munasarjojen hyperstimulaatio, lievä tai vaikea munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (ei-toivottu munasarjojen hyperstimulaatio: ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Kivuliaat rinnat, lievä tai kohtalainen munasarjojen suureneminen ja munasarjakystat liittyen lievään munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään. Suuret munasarjakystat (jotka voivat repeytyä), liittyen tavallisesti vaikeaan munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään.

#### Tutkimukset

Painon nousu vaikean munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän tyypillisenä piirteenä.

#### *Miehet:*

##### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Veden ja natriumin retentiota esiintyy joskus suurten annosten jälkeen; tätä pidetään liiallisen androgeenituotannon aiheuttamana.

##### Sukupuolielimet ja rinnat

Yksittäistapauksissa hCG-hoito voi aiheuttaa gynekomastiaa.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Virtsaperäisten gonadotropiinivalmisteiden akuutti toksisuus on osoitettu hyvin pieneksi. Siitä huolimatta on mahdollista, että liian suuri hCG-annos voi johtaa munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään (ei-toivottu munasarjojen hyperstimulaatio: ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Koriongonadotropiini, ATC-koodi G03GA01

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pregnyl sisältää ihmisen koriongonadotropiinia (hCG), joka vaikuttaa lutropiinin (LH) tavoin. LH on välttämätön naisten ja miesten normaalille sukusolujen kasvulle ja kypsymiselle sekä gonadien steroidituotannolle.

#### *Naiset:*

Pregnyliä annetaan korvaamaan endogeeninen LH-eritys kierron puolivälin ovulaatioon johtavan munarakkulan lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi. Pregnyliä annetaan myös endogeenisen LH:n korvikkeena luteaalivaiheessa.

#### *Miehet:*

Pregnyliä annetaan stimuloimaan Leydigin soluja testosteronituotannon lisäämiseksi.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen/Eliminaatio*

Maksimaaliset hCG-pitoisuudet plasmassa saavutetaan miehillä im-kertainjektion jälkeen noin 6 tunnin ja sc-kertainjektion jälkeen noin 16 tunnin kuluttua ja naisilla noin 20 tunnin kuluttua. Vaikka suuria yksilöidenvälisiä eroja on todettu, sukupuoleen liittyvä ero im-injektion jälkeen voi johtua siitä, että gluteaalinen rasvakerros on naisilla paksumpi kuin miehillä. Lihakseen ja ihon alle annettu hCG ovat bioekvivalentteja imeytymisasteen ja eliminaation puoliintumisajan (n. 33 tuntia) suhteen. Annossuosituksen ja eliminaation puoliajan perusteella kumuloitumista ei odoteta tapahtuvan.

### *Biotransformaatio*

hCG metaboloituu noin 80-prosenttisesti, lähinnä munuaisissa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine sisältää:

mannitoli (E421)  
dinatriumfosfaatti  
natriumdivetyfosfaatti  
karmelloosinatrium.

Injektiopullo liuotinta sisältää:

natriumkloridi (9 mg)  
injektionesteisiin käytettävä vesi (1 ml).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Pregnyl-valmistetta ei tule käyttää pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Injektiopullon sisältö on käytettävä välittömästi liuottimen lisäämisen jälkeen.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C:ssa). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Yhdistelmäpakkaus (injektiopullo kuiva-ainetta + injektiopullo liuotinta) 1x(I+II) ja 3x(I+II).  
Kuiva-aine: Väritön 2 ml lasinen injektiopullo, jossa on silikonoitu bromobutyylikumitulppa ja alumiinisuljin. Liuotin: Väritön 2 ml lasinen injektiopullo, jossa on klooributyyliulppa ja alumiinisuljin ja joka sisältää 1 ml liuotinta.

Injektiopullo Pregnyl 5000 IU kuiva-ainetta sisältää injektiokuiva-ainetta, joka sisältää 5000 IU

ihmisen koriongonadotropiinia (hCG).

Injektionipullo liuotinta sisältää 9 mg natriumkloridia ja 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Pregnyl 5000 IU valmistetaan käyttöön liuottamalla se mukana seuraavaan liuottimeen varovasti pyörittämällä. Voimakasta ravistamista on vältettävä. Käyttöön valmistettua liuosta ei saa käyttää mikäli valmistetussa liuksessa on hiukkasia tai jos käyttöön valmistettu liuos ei ole kirkas.

Injektioneste tulee käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

2759

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.1965  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.10.2007

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.6.2020