1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Puregon® 150 IE/0,18 ml Injektionslösung
Puregon® 300 IE/0,36 ml Injektionslösung
Puregon® 600 IE/0,72 ml Injektionslösung
Puregon® 900 IE/1,08 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Puregon 150 IE/0,18 ml Injektionslösung
Eine Patrone enthält eine Nettogesamtdosis von 150 IE rekombinantem follikelstimulierendem Hormon (FSH) in 0,18 ml wässriger Lösung. Die Injektionslösung enthält den Wirkstoff Follitropin beta, das gentechnologisch mittels einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Konzentration beträgt 833 IE/ml wässriger Lösung. Diese Konzentration entspricht 83,3 Mikrogramm Protein/ml (die spezifische *In-vivo*-Bioaktivität entspricht etwa 10.000 IE FSH/mg Protein).

Puregon 300 IE/0,36 ml Injektionslösung
Eine Patrone enthält eine Nettogesamtdosis von 300 IE rekombinantem follikelstimulierendem Hormon (FSH) in 0,36 ml wässriger Lösung. Die Injektionslösung enthält den Wirkstoff Follitropin beta, das gentechnologisch mittels einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Konzentration beträgt 833 IE/ml wässriger Lösung. Diese Konzentration entspricht 83,3 Mikrogramm Protein/ml (die spezifische *In-vivo*-Bioaktivität entspricht etwa 10.000 IE FSH/mg Protein).

Puregon 600 IE/0,72 ml Injektionslösung
Eine Patrone enthält eine Nettogesamtdosis von 600 IE rekombinantem follikelstimulierendem Hormon (FSH) in 0,72 ml wässriger Lösung. Die Injektionslösung enthält den Wirkstoff Follitropin beta, das gentechnologisch mittels einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Konzentration beträgt 833 IE/ml wässriger Lösung. Diese Konzentration entspricht 83,3 Mikrogramm Protein/ml (die spezifische *In-vivo*-Bioaktivität entspricht etwa 10.000 IE FSH/mg Protein).

Puregon 900 IE/1,08 ml Injektionslösung
Eine Patrone enthält eine Nettogesamtdosis von 900 IE rekombinantem follikelstimulierendem Hormon (FSH) in 1,08 ml wässriger Lösung. Die Injektionslösung enthält den Wirkstoff Follitropin beta, das gentechnologisch mittels einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Konzentration beträgt 833 IE/ml wässriger Lösung. Diese Konzentration entspricht 83,3 Mikrogramm Protein/ml (die spezifische *In-vivo*-Bioaktivität entspricht etwa 10.000 IE FSH/mg Protein).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).
Klare und farblose Lösung.
In Patronen zur Anwendung mit einem Pen-Injektor.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei erwachsenen Frauen:
Puregon wird zur Behandlung der weiblichen Unfruchtbarkeit bei folgenden klinischen Erscheinungsbildern angewandt:
• Anovulation (einschließlich Syndrom der polyzystischen Ovarien, PCOS) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht ansprechen.
• Kontrollierte ovarielle Überstimulation zur Induktion der Entwicklung multipler Follikel im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin (z. B. *In-vitro*-Fertilisation/Embryotransfer [IVF/ET], intratubarer Gametentransfer [GIFT] und intrazytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI]).

Bei erwachsenen Männern:
• Durch hypogonadotropen Hypogonadismus bedingte unzureichende Spermatogenese.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Puregon sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Die erste Injektion von Puregon darf nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen.

Dosierung

Dosierung bei Frauen
Ein einheitliches Dosierungsschema kann aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Unterschiede in der Reaktion der Ovarien auf exogen zugeführte Gonadotropine nicht angegeben werden. Die Dosierung sollte deshalb individuell je nach ovarieller Reaktion erfolgen. Dazu sind Ultraschalluntersuchungen der Follikelentwicklung erforderlich. Die gleichzeitige Bestimmung der Estra-

diol-Spiegel im Serum kann ebenfalls sinnvoll sein.
Beim Einsatz des Pen-Injektors sollte bedacht werden, dass der Pen ein Präzisionsinstrument ist, das genau die Dosis abgibt, auf die er eingestellt ist. Erfahrungsgemäß wird im Vergleich zu einer konventionellen Spritze mit dem Pen eine im Durchschnitt 18 % höhere Menge von FSH abgegeben. Dies kann insbesondere beim Wechsel zwischen Pen-Injektor und konventioneller Spritze innerhalb eines Behandlungszyklus von Bedeutung sein. Vor allem beim Wechsel von der Spritze zum Pen können kleinere Dosisanpassungen notwendig sein, um die Verabreichung von zu hohen Dosen zu vermeiden.
Basierend auf den Ergebnissen von klinischen Vergleichsstudien wird empfohlen, Puregon in einer niedrigeren Gesamtdosis und über eine kürzere Behandlungsdauer anzuwenden, als es für urinäres FSH üblich ist, um einerseits die Follikelentwicklung zu optimieren und um andererseits das Risiko der unerwünschten ovariellen Überstimulation zu verringern (siehe Abschnitt 5.1).
Die klinischen Erfahrungen mit Puregon beruhen für beide Anwendungsgebiete auf bis zu drei Behandlungszyklen. Die bisherige Erfahrung bei der IVF zeigt, dass im Allgemeinen die Erfolgsrate der Behandlung während der ersten vier Behandlungszyklen konstant bleibt und danach langsam abnimmt.
• Anovulation
Es wird eine Sequentialtherapie empfohlen, beginnend mit einer täglichen Dosis von 50 IE Puregon über mindestens 7 Tage. Falls keine ovarielle Reaktion erfolgt, wird die tägliche Dosis Schritt für Schritt erhöht, bis Follikelwachstum und/oder die Estradiolplasmaspiegel auf eine adäquate pharmakodynamische Reaktion hinweisen. Ein täglicher Anstieg der Estradiol-Konzentration von 40 bis 100 % wird als optimal angesehen. Diese tägliche Dosis wird so lange beibehalten, bis präovulatorische Bedingungen erreicht sind, d. h., wenn sonographisch ein Leitfollikel mit einem Durchmesser von mindestens 18 mm gefunden wird und/oder die Estradiolplasmaspiegel 300 bis 900 Picogramm/ml (1.000 bis 3.000 pmol/l) betragen. Normalerweise ist hierzu eine Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen ausreichend. Die Behandlung mit Puregon ist damit beendet, und die Ovulation wird mit humanem Choriongonadotropin (hCG) ausgelöst.
Sofern die Anzahl reagierender Follikel zu hoch ist oder die Estradiolspiegel zu schnell ansteigen, d. h., wenn mehr als eine tägliche Verdoppelung der Estradiolspiegel an 2 oder 3 aufeinander folgenden Tagen zu beobachten ist, muss die tägliche Dosis reduziert werden.
Da Follikel mit mehr als 14 mm Durchmesser zu Schwangerschaften führen können, besteht bei der Reifung von mehreren Follikeln mit mehr als 14 mm Durchmesser ein Risiko für Mehrlingsschwangerschaften. In diesem Fall sollte zur Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften kein hCG gegeben werden.
• Kontrollierte ovarielle Überstimulation im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin
Unterschiedliche Stimulationsschemata sind gebräuchlich. Als Initialdosis werden, zumindest an den ersten 4 Tagen, 100 bis 225 IE empfohlen. Danach kann die Dosis, je nach ovarieller Reaktion, individuell angepasst werden. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Erhaltungsdosis von 75 bis 375 IE über 6 bis 12 Tage ausreichend ist, obwohl auch eine längere Behandlung notwendig sein kann.
Puregon kann entweder allein oder, um eine vorzeitige Luteinisierung zu verhindern, in Kombination mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten verabreicht werden. Wenn ein GnRH-Agonist eingesetzt wird, kann eine höhere Gesamtdosis von Puregon notwendig sein, um eine ausreichende Follikelreaktion zu erzielen.
Die ovarielle Reaktion wird mittels Ultraschalluntersuchungen überwacht. Die gleichzeitige Bestimmung der Estradiol-Spiegel im Serum kann ebenfalls sinnvoll sein.. Wenn mittels Ultraschalluntersuchungen mindestens 3 Follikel mit einem Durchmesser von 16 bis 20 mm gefunden werden und eine adäquate Estradiolreaktion nachgewiesen ist (Plasmaspiegel von etwa 300 bis 400 Picogramm/ml [1.000 bis 1.300 pmol/l] für jeden Follikel mit einem Durchmesser von mehr als 18 mm), wird die abschließende Phase der Follikelreifung mit hCG induziert. Die Eizellen werden 34 bis 35 Stunden später gewonnen.

Dosierung bei Männern
Puregon sollte in einer Dosierung von 450 IE pro Woche verabreicht werden, möglichst aufgeteilt in 3 Dosen von jeweils 150 IE, zusammen mit hCG. Die Behandlung mit Puregon und hCG sollte mindestens 3 bis 4 Monate fortgesetzt werden, bevor eine Verbesserung der Spermatogenese erwartet werden kann. Es wird empfohlen, zur Beurteilung des Ansprechens etwa 4 bis 6 Monate nach Therapiebeginn ein Spermiogramm zu erstellen. Falls ein Patient bis zu dieser Zeit nicht auf die Behandlung angesprochen hat, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden; aktuelle klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von bis zu 18 Monaten oder länger erforderlich sein kann, um eine Spermatogenese zu erreichen.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Puregon im zugelassenen Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Puregon Injektionslösung in Patronen wurde zur subkutanen Verabreichung mit dem Puregon Pen entwickelt. Zur Vermeidung von Lipoatrophien sollte die Injektionsstelle gewechselt werden.
Bei Verwendung des Pens kann die Injektion von Puregon auch durch den Patienten erfolgen, vorausgesetzt, dass eine angemessene Unterweisung durch einen Arzt vorgenommen wird. Vor der Anwendung des Pens muss die Gebrauchsanweisung sorgfältig gelesen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Männern und Frauen
• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
• Tumoren der Ovarien, der Mammae, des Uterus, der Testes, der Hypophyse oder des Hypothalamus.
• Primärer Hypogonadismus.

Zusätzlich bei Frauen
• Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
• Ovarialzysten oder vergrößerte Ovarien, außer bei dem Syndrom polyzystischer Ovarien (PCOS).
• Fehlbildungen von Geschlechtsorganen, die eine Schwangerschaft nicht zulassen.
• Uterusmyome, die eine Schwangerschaft nicht zulassen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Antibiotika
• Puregon kann Spuren von Streptomycin und/oder Neomycin enthalten. Diese Antibiotika können bei entsprechend sensibilisierten Personen Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Beurteilung der Infertilität vor Behandlungsbeginn
• Vor Behandlungsbeginn sollte die Infertilität des Paares soweit erforderlich beurteilt werden. Insbesondere sollten die Patienten hinsichtlich Schilddrüsenunterfunktion, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperprolaktinämie und Tumoren der Hypophyse oder des Hypothalamus untersucht werden und eine entsprechende spezifische Behandlung erhalten.

Bei Frauen

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)
OHSS ist ein medizinisches Ereignis, das sich von einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien unterscheidet. Klinische Anzeichen und Symptome eines leichten und mittelschweren OHSS sind Abdominalschmerz, Übelkeit, Diarrhö, geringe bis mäßige Vergrößerung der Ovarien und Ovarialzysten. Ein schweres OHSS kann lebensbedrohlich sein. Klinische Anzeichen und Symptome eines schweren OHSS sind große Ovarialzysten, akuter Abdominalschmerz, Aszites, Pleuraerguss, Hydrothorax, Dyspnoe, Oligurie, hämatologische Befunde und Gewichtszunahme. In seltenen Fällen können venöse oder arterielle Thromboembolien im Zusammenhang mit einem OHSS auftreten. Im Zusammenhang mit einem OHSS wurde auch über vorübergehende abnorme Leberwerte berichtet, die auf eine Leberfunktionsstörung mit oder ohne morphologische Veränderungen in der Leberbiopsie hindeuten.

Ein OHSS kann durch Verabreichung von humanem Choriongonadotropin (hCG) und durch eine Schwangerschaft (endogenes hCG) hervorgerufen werden. Ein frühes OHSS tritt normalerweise innerhalb von 10 Tagen nach hCG-Verabreichung auf und kann mit einem übermäßigen Ansprechen der Ovarien auf die Gonadotropin-Stimulation zusammenhängen. Ein spätes OHSS tritt mehr als 10 Tage nach hCG-Verabreichung auf, als Folge hormoneller Veränderungen bei einer Schwangerschaft. Aufgrund des Risikos für die Entwicklung eines OHSS sollten die Patientinnen über mindestens zwei Wochen nach hCG-Verabreichung beobachtet werden.

Frauen mit bekannten Risikofaktoren für ein starkes Ansprechen der Ovarien können besonders anfällig für die Entwicklung eines OHSS während oder nach der Behandlung mit Puregon sein. Bei Frauen im ersten Zyklus der ovariellen Stimulation, deren Risikofaktoren nur teilweise bekannt sind, wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich früher Anzeichen und Symptome eines OHSS empfohlen.

Die aktuelle klinische Praxis zur Reduzierung des Risikos eines OHSS während der assistierten Reproduktionstechnologie (ART) sollte befolgt werden. Die Einhaltung der empfohlenen Dosis von Puregon und des empfohlenen Behandlungsschemas sowie die sorgfältige Überwachung des Ansprechens der Ovarien sind wichtig, um das Risiko eines OHSS zu verringern. Um das Risiko eines OHSS zu überwachen, sollte vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung die Follikelentwicklung mittels Ultraschall überprüft werden; die gleichzeitige Bestimmung der Estradiol-Spiegel im Serum kann ebenfalls sinnvoll sein. Bei der ART besteht ein erhöhtes Risiko eines OHSS mit 18 oder mehr Follikeln mit einem Durchmesser von 11 mm oder mehr.

Falls sich ein OHSS entwickelt, sollte eine übliche und geeignete OHSS-Behandlung begonnen und weitergeführt werden.

Mehrlingsschwangerschaften
Mehrlingsschwangerschaften und -geburten wurden bei allen Gonadotropin-Behandlungen, einschließlich Puregon, berichtet. Mehrlingsschwangerschaften (insbesondere bei erhöhter Anzahl von Föten) steigern das Risiko von unerwünschten Folgen für Mutter (Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt) und Neugeborene (geringes Geburtsgewicht). Um das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften zu vermindern, kann bei anovulatorischen Frauen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, die Überwachung der Follikelentwicklung mittels transvaginaler Ultraschalluntersuchungen bei der Entscheidung helfen, ob mit dem Zyklus fortgefahren wird oder nicht. Die gleichzeitige Bestimmung der Estradiol-Spiegel im Serum kann ebenfalls sinnvoll sein. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung über das potentielle Risiko für Mehrlingsschwangerschaften aufgeklärt werden.

Bei Frauen, die sich dem Verfahren der Assistierten Reproduktionstechnik (ART) unterziehen, hängt das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich von der Anzahl der transferierten Embryonen ab. Bei Anwendung im Rahmen eines Ovulationsinduktionszyklus sollte eine entsprechende FSH-Dosisanpassung vorgenommen werden, um der Reifung von multiplen Follikeln vorzubeugen.

Ektopische Schwangerschaft
Unfruchtbare Frauen, die sich einer ART unterziehen, haben eine erhöhte Inzidenz für ektopische Schwangerschaften. Es ist daher wichtig, so früh wie möglich sonographisch festzustellen, ob eine intrauterine Schwangerschaft vorliegt.

Spontanabort
Bei Frauen, die mit Hilfe der assistierten Reproduktion schwanger werden, ist die Abortrate höher als in der übrigen Population.

Gefäßkomplikationen
Es wurde über thromboembolische Ereignisse sowohl in Verbindung mit als auch ohne OHSS nach Behandlung mit Gonadotropinen, einschließlich Puregon, berichtet. Eine in venösen oder arteriellen Blutgefäßen entstandene intravaskuläre Thrombose kann zu Mangeldurchblutung lebenswichtiger Organe und der Extremitäten führen. Bei Frauen mit allgemein bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie Ereignisse in der Eigen- oder Familienanamnese, starkem Übergewicht oder einer Thrombophilie, kann eine Behandlung mit Gonadotropinen, einschließlich Puregon, dieses Risiko weiter erhöhen. Bei diesen Frauen muss der Nutzen der Gonadotropin-Verabreichung, einschließlich Puregon, gegen die Risiken abgewogen werden. Allerdings sollte man sich bewusst sein, dass auch eine Schwangerschaft selbst ein erhöhtes Thromboserisiko mit sich bringt.

Angeborene Fehlbildungen
Die Inzidenz von angeborenen Fehlbildungen nach einer ART kann etwas höher sein als bei der natürlichen Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf Unterschiede bei den Eltern (z. B. Alter der Mutter, Spermienqualität) und die höhere Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften zurück zu führen ist.

Ovarialtorsion
Über eine Ovarialtorsion wurde nach Behandlung mit Gonadotropinen, einschließlich Puregon, berichtet. Eine Ovarialtorsion kann auch mit anderen Risikofaktoren assoziiert sein, wie z. B. OHSS, Schwangerschaft, vorangegangene Bauchoperation, Ovarialtorsion in der Vorgeschichte, frühere oder bestehende Ovarialzyste und polyzystische Ovarien. Eine Schädigung des Ovars infolge mangelnder Blutzufuhr kann durch eine frühzeitige Diagnose und sofortige Detorsion begrenzt werden.

Ovarielle und andere Neoplasmen des Reproduktionssystems
Es liegen Berichte über ovarielle Neoplasmen sowie andere Neoplasmen des Reproduktionssystems, sowohl benigne als auch maligne, bei Frauen vor, die sich zur Behandlung ihrer Infertilität mehreren Behandlungsschemata unterzogen haben. Es ist nicht bewiesen, ob die Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei infertilen Frauen erhöht.

Andere Erkrankungen
Erkrankungen, die eine Kontraindikation in der Schwangerschaft darstellen, sollten vor der Behandlung mit Puregon ebenfalls beurteilt werden.

Bei Männern

Primäre Störung der Hodenfunktion
Erhöhte endogene FSH-Spiegel bei Männern deuten auf eine primäre Störung der Hodenfunktion hin. Diese Patienten sprechen nicht auf eine Puregon/hCG-Therapie an.

Benzylalkohol
Benzylalkohol kann anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.
Große Mengen Benzylalkohol können eine metabolische Azidose verursachen. Bei der Verschreibung von Puregon an schwangere oder stillende Frauen sowie an Patienten mit Leber- und Nierenerkrankung sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Puregon und Clomifencitrat kann sich die Follikelreaktion verstärken. Nach einer Hypophysendesensibilisierung mit einem GnRH-Agonisten kann eine höhere Dosierung von Puregon notwendig sein, um eine adäquate Follikelreifung zu erzielen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Puregon wird in der Behandlung von Frauen angewendet, die sich einer Ovulationsinduktion oder einer kontrollierten ovariellen Überstimulation im Rahmen einer assistierten Reproduktionstechnik unterziehen. Bei Männern wird Puregon in der Therapie einer unzureichenden Spermatogenese angewendet, die durch einen hypogonadotropen Hypogonadismus bedingt ist. Hinweise zur Dosierung und Art der Anwendung finden sich in Abschnitt 4.2.

Schwangerschaft
Die Anwendung von Puregon während der Schwangerschaft ist nicht indiziert. Falls es zu einer versehentlichen Exposition während einer Schwangerschaft kommt, können die vorliegenden klinischen Daten eine Teratogenität des rekombinanten FSH nicht ausschließen. Bis jetzt wurden keine Fehlbildungen gemeldet. In Tierversuchen wurden keine teratogenen Effekte beobachtet.

Stillzeit
Es liegen keine Informationen aus klinischen Studien oder Studien an Tieren darüber vor, ob Follitropin beta in die Muttermilch

übergeht. Aufgrund des hohen Molekulargewichts von Follitropin beta ist eine Milchgängigkeit beim Menschen unwahrscheinlich. Falls Follitropin beta jedoch in die Muttermilch überginge, würde es im Magen-Darm-Trakt des Kindes abgebaut werden. Follitropin beta kann die Bildung der Muttermilch beeinträchtigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Puregon hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die intramuskuläre oder subkutane Anwendung von Puregon kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen (bei 3 % aller behandelten Patienten). Der Großteil dieser lokalen Reaktionen war leicht ausgeprägt und vorübergehend. Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen wurden gelegentlich beobachtet (ca. 0,2 % aller mit Follitropin beta behandelten Patienten). Nach der Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen (einschließlich solcher, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten) berichtet.

Behandlung von weiblichen Patienten:
Bei ca. 4 % der in klinischen Prüfungen mit Follitropin beta behandelten Frauen wurde über Anzeichen und Symptome eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit diesem Syndrom stehen, gehören Schmerzen im Beckenbereich und/oder Verstopfung, Bauchschmerzen und/oder Blähungen, Beschwerden an der Brust und eine Vergrößerung der Eierstöcke.

Die Tabelle unten zeigt die Nebenwirkungen, die bei Frauen, die in klinischen Studien und in der Post-Marketing-Überwachung mit Follitropin beta behandelt wurden, häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und in nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden) auftraten, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Blähungen Abdominalschmerzen
	Gelegentlich	Abdominelles Unwohlsein Obstipation Diarrhö Übelkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	OHSS Schmerzen im Beckenbereich
	Gelegentlich	Beschwerden an der Brust1 Metrorrhagie Ovarialzyste Vergrößerung der Ovarien Torsion eines Ovars Vergrößerung des Uterus Vaginalblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle[2]
	Gelegentlich	Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktion[3]

[1] Zu den Beschwerden an der Brust zählen Druckempfindlichkeit, Schmerzen und/oder Anschwellen sowie schmerzende Mamillen.
[2] Zu den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zählen Hämatome, Schmerzen, Rötung, Schwellung und Pruritus.
[3] Zu der generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion zählen Erytheme, Urtikaria, Exantheme und Pruritus.

Darüber hinaus wurde über ektopische Schwangerschaften, Fehlgeburten und Mehrlingsschwangerschaften berichtet. Diese werden mit der ART oder der anschließenden Schwangerschaft in Verbindung gebracht.

In seltenen Fällen wurden Thromboembolien mit einer Follitropin beta /hCG-Therapie in Verbindung gebracht. Dies wurde auch während der Behandlung mit anderen Gonadotropinen beobachtet.

Behandlung von männlichen Patienten:
Die Tabelle unten zeigt die Nebenwirkungen, die bei Männern, die in einer klinischen Studie mit Follitropin beta behandelt wurden (30 behandelte Patienten) und in der Post-Marketing-Überwachung, häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und in nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden) auftraten, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit.

Systemorganklasse	Häufigkeit[1]	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen

Systemorganklasse	Häufigkeit[1]	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Akne Exanthem
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Zyste des Nebenhodens Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktion an der Injektionsstelle[2]

[1] Nur einmal beschriebene Nebenwirkungen zählen bereits als „häufig", da schon eine einzelne Meldung eine Häufigkeit > 1 % ergibt.
[2] Zu den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zählen Induration und Schmerz.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur akuten Toxizität von Puregon beim Menschen liegen keine Daten vor. Im Tierversuch war die akute Toxizität von Puregon und urinären Gonadotropinen sehr gering. Überhöhte Dosen von FSH können zu einer Überstimulation der Ovarien führen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03G A06

Puregon enthält ein rekombinantes FSH, das mit rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Dazu wird eine Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters, die mit einer Untereinheit des humanen FSH-Gens transfiziert ist, verwendet. Die primäre Aminosäuresequenz ist mit der des natürlichen humanen FSH identisch. Es ist allerdings bekannt, dass es geringe Unterschiede in der Struktur der Kohlenhydratkette gibt.

Wirkmechanismus
FSH ist für das normale Wachstum und die Reifung der Follikel sowie für die Steroidproduktion der Gonaden erforderlich. Bei der Frau sind die FSH-Spiegel für den Beginn und die Dauer der Follikelentwicklung und deshalb auch für deren zeitlichen Verlauf sowie die Anzahl reifender Follikel verantwortlich. Puregon kann daher in ausgewählten Fällen zur Stimulation der Follikelentwicklung und der Steroidproduktion bei gestörter Funktion der Gonaden angewendet werden. Darüber hinaus kann Puregon zur Förderung einer multiplen Follikelentwicklung im Rahmen der assistierten Reproduktion (z. B. *In-vitro*-Fertilisation/Embryotransfer [IVF/ET], intratubarer Gametentransfer [GIFT] und intrazytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI]) angewendet werden. Im Anschluss an die Behandlung mit Puregon gibt man im Allgemeinen hCG, um die letzte Phase der Follikelreifung, die Wiederaufnahme der Meiose und die Ovulation auszulösen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In klinischen Studien zum Vergleich von rekombinantem FSH (Follitropin beta) und urinärem FSH in der Anwendung zur kontrollierten ovariellen Stimulation bei Frauen, die an einem Programm zur assistierten Reproduktion (ART) teilnahmen, oder zur Ovulationsinduktion (siehe Tabellen 1 und 2), erwies sich Puregon als wirkungsvoller als urinäres FSH. Dies zeigte sich daran, dass eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer erforderlich waren, um die Follikelreifung auszulösen.

Bei der kontrollierten ovariellen Stimulation mit Puregon konnten bei niedrigerer Gesamtdosis und kürzerer Behandlungsdauer mehr Oozyten gewonnen werden als mit urinärem FSH.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie 37.608 (randomisierte gruppenvergleichende klinische Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Puregon und urinärem FSH in der kontrollierten ovariellen Stimulation).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Mittlere Anzahl der punktierten Oozyten	10,84*	8,95
Mittlere Gesamtdosis (Anzahl der Ampullen mit 75 IE)	28,5*	31,8
Mittlere Dauer der FSH-Stimulation (in Tagen)	10,7*	11,3

* Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Zur Ovulationsinduktion war mit Puregon eine niedrigere mediane Gesamtdosis und eine kürzere mediane Behandlungsdauer erforderlich als mit urinärem FSH.

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie 37.609 (randomisierte gruppenvergleichende klinische Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Puregon und urinärem FSH bei einer Ovulationsinduktion).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Mittlere Anzahl der Follikel	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Gesamtdosis (IE; Median)[a]		750*	1.035
Behandlungsdauer (in Tagen; Median)[a]		10,0*	13,0

* Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,05$).
[a] Frauen, bei denen eine Ovulation induziert wurde (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach subkutaner Injektion von Puregon wird der maximale FSH-Plasmaspiegel innerhalb von etwa 12 Stunden erreicht. Durch die verzögerte Freigabe am Injektionsort und eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 40 Stunden (12 bis 70 Stunden) bleiben die FSH-Spiegel für 24 bis 48 Stunden erhöht. Infolge der relativ langen Eliminationshalbwertszeit sind die FSH-Plasmaspiegel nach wiederholter Verabreichung der gleichen Dosis etwa 1,5- bis 2,5-mal höher als nach Einmalgabe, wodurch sich therapeutische FSH-Konzentrationen erreichen lassen.
Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Puregon beträgt ungefähr 77 %.

Verteilung, Biotransformation und Elimination
Rekombinantes FSH ist biochemisch dem urinären humanen FSH sehr ähnlich und wird in gleicher Weise verteilt, metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach einmaliger Verabreichung von Puregon wurden bei Ratten keine toxisch relevanten Wirkungen festgestellt. Auch bei wiederholter Verabreichung an Ratten (2 Wochen) und Hunde (13 Wochen) mit einer bis 100fach höheren als der beim Menschen angewandten Maximaldosis wurden keine signifikanten toxischen Wirkungen ausgelöst. Puregon zeigte weder im Ames-Test noch im *In-vitro*-Chromosomen-Aberrations-Test mit humanen Lymphozyten mutagene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Puregon Injektionslösung enthält:
Sucrose
Natriumcitrat
Methionin
Polysorbat 20
Benzylalkohol
Wasser für Injektionszwecke.
Der pH–Wert wurde, sofern erforderlich, mit Natriumhydroxid und/oder Salzsäure eingestellt.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Arzneimittel kann nach Durchstechen der Gummieinlage der Patrone maximal 28 Tage aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Patrone im Umkarton aufbewahren.
Zur Vereinfachung kann Puregon vom Patienten einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten nicht über 25 °C gelagert werden.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Puregon 150 IE/0,18 ml Injektionslösung
0,18 ml Lösung in einer 1,5-ml-Patrone (Typ I Glas) mit grauem Gummikolben und einer Aluminiumbördelkappe mit Gummieinlage.
Packungen mit einer Patrone und 3 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem Puregon Pen.

Die Patronen enthalten mindestens 225 IE FSH-Aktivität in 0,270 ml wässriger Lösung, ausreichend für eine Nettogesamtdosis von 150 IE.

Puregon 300 IE/0,36 ml Injektionslösung
0,36 ml Lösung in einer 1,5-ml-Patrone (Typ I Glas) mit grauem Gummikolben und einer Aluminiumbördelkappe mit Gummieinlage.
Packungen mit einer Patrone und 6 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem Puregon Pen.
Die Patronen enthalten mindestens 400 IE FSH-Aktivität in 0,480 ml wässriger Lösung, ausreichend für eine Nettogesamtdosis von 300 IE.

Puregon 600 IE/0,72 ml Injektionslösung
0,72 ml Lösung in einer 1,5-ml-Patrone (Typ I Glas) mit grauem Gummikolben und einer Aluminiumbördelkappe mit Gummieinlage.
Packungen mit einer Patrone und 6 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem Puregon Pen.
Die Patronen enthalten mindestens 700 IE FSH-Aktivität in 0,840 ml wässriger Lösung, ausreichend für eine Nettogesamtdosis von 600 IE.

Puregon 900 IE/1,08 ml Injektionslösung
1,08 ml Lösung in einer 1,5-ml-Patrone (Typ I Glas) mit grauem Gummikolben und einer Aluminiumbördelkappe mit Gummieinlage.
Packungen mit einer Patrone und 9 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem Puregon Pen.
Die Patronen enthalten mindestens 1.025 IE FSH-Aktivität in 1,230 ml wässriger Lösung, ausreichend für eine Nettogesamtdosis von 900 IE.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es darf nur klare, partikelfreie Lösung verwendet werden.
Puregon Injektionslösung wurde zur Anwendung mit dem Puregon Pen entwickelt. Die Hinweise zur Handhabung des Pens müssen gewissenhaft befolgt werden.
Vor der Injektion sind Luftblasen aus der Patrone zu entfernen (siehe Hinweise zur Handhabung des Pens).
Eine kleine Menge Puregon Injektionslösung kann nach Abschluss der Behandlung mit Puregon in der Patrone verbleiben, selbst wenn alle Dosen korrekt verabreicht wurden. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht zu versuchen, die restliche Puregon Injektionslösung zu verwenden, sondern die Patrone ordnungsgemäß zu entsorgen.
Leere Patronen dürfen nicht wieder gefüllt werden.
Puregon Patronen sind nicht dazu geeignet, den Inhalt mit anderen Arzneimitteln innerhalb der Patronen zu mischen.
Gebrauchte Nadeln sind sofort nach der Injektion zu entsorgen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Mai 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

Ausführliche Informationen zu diesen Arzneimitteln sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.