

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pergoveris 150 j.m./75 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 j.m. (ekwiwalent 11 mikrogramów) folitropiny alfa* (r-hFSH) i 75 j.m. (ekwiwalent 3 mikrogramów) lutropiny alfa* (r-hLH).

Po rozpuszczeniu każdy mililitr roztworu zawiera 150 j.m. r-FSH i 75 j.m. r-hLH.

* wytwarzane przez zmodyfikowane genetycznie komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: liofilizowana peletka koloru od białego do szarawobiałego.

Rozpuszczalnik: przejrzysty bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Pergoveris jest wskazany do stosowania u dorosłych kobiet z ciężkim niedoborem hormonów FSH i LH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyka jajnikowego.

U pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych stężenie LH w surowicy wynosiło <1,2 j.m./l.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Pergoveris należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia niepłodności.

Dawkowanie

Celem terapii produktem Pergoveris, u kobiet z niedoborem FSH i LH, jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego, po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. Preparat Pergoveris powinien być podawany jako cykl codziennych wstrzyknięć. Ponieważ pacjentki nie miesiączkują i mają niskie stężenia endogennych estrogenów, leczenie można rozpoczynać w dowolnym czasie.

Leczenie należy dostosować do odpowiedzi terapeutycznej pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka w badaniu ultrasonograficznym oraz odpowiedzi estrogenowej. Zalecany sposób podawania rozpoczyna się od jednej fiolki produktu Pergoveris na dobę. W przypadku zastosowania niższej dawki dobowej, odpowiedź jajników może być niewystarczająca z powodu niewystarczającej ilości lutropiny alfa (patrz punkt 5.1).

Jeżeli konieczne jest zwiększenie dawki FSH, najlepiej zwiększać ją w 7-14-dniowych odstępach co 37,5 j.m. – 75 j.m. stosując zarejestrowany produkt zawierający folitropinę alfa. Dopuszczalne jest wydłużenie okresu stymulacji do najwyżej 5 tygodni w każdym cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, należy podać pojedyncze wstrzyknięcie zawierające

250 mikrogramów r-hCG lub od 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG w ciągu 24-48 godzin od ostatniego wstrzyknięcia produktu Pergoveris. W dniu podania hormonu hCG, oraz w dniu następnym zalecane są stosunki płciowe. Alternatywnie można wykonać zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

Wspomaganie fazy lutealnej powinno być brane pod uwagę w przypadku braku substancji pobudzających luteinizację (LH/hCG) po owulacji, co może prowadzić do przedwczesnej niedomogi ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi jajników, należy przerwać leczenie, a podawanie hormonu hCG powinno być wstrzymane. W następnym cyklu zaleca się zmniejszenie dawki FSH w porównaniu z cyklem poprzednim.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma wskazań do stosowania produktu Pergoveris u pacjentek w podeszłym wieku. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Pergoveris u pacjentek w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego Pergoveris u pacjentek z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma uzasadnionych wskazań do stosowania produktu Pergoveris u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Pergoveris przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Pergoveris należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Proszek należy rozpuścić w załączonym rozpuszczalniku, bezpośrednio przed użyciem. Samodzielne podawanie produktu Pergoveris przez pacjentkę może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentek z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Dalsze instrukcje dotyczące rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Pergoveris jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- guzy podwzgórza i przysadki mózgowej;
- powiększenie jajników lub torbiele jajników niezwiązane z zespołem policystycznych jajników i o nieznanym etiologii;
- krwotoki z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie;
- rak jajnika, macicy lub piersi.

Produktu Pergoveris nie należy stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiających rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaków macicy uniemożliwiających rozwój ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Pergoveris jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu Pergoveris wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH/LH może różnić się u poszczególnych pacjentek, a u niektórych reakcja może być bardzo słaba. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu.

Porfiria

Pacjentki chore na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinny być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem Pergoveris. U tych pacjentek produkt Pergoveris może zwiększyć ryzyko wystąpienia ostrego napadu. Nasilenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerywania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeanalizować przyczyny niepłodności pary, jak również ocenić ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka jajnikowego występuje zwiększone ryzyko hiperstymulacji, z uwagi na możliwość nadmiernej odpowiedzi estrogenowej i rozwoju licznych pęcherzyków.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy, zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i, choć rzadko, w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka.

Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, wysięk opłucnowy, płyn w jamie opłucnej, ostrą niewydolność płuc i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała,

zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennej gonadotropiny, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (>900 pg/ml lub $3\ 300$ pmol/l w przypadku braku jajczkowania), poprzednie epizody OHSS i duża liczba rozwijających się pęcherzyków jajnikowych (3 pęcherzyki osiągają średnicę co najmniej 14 mm w przypadku braku jajczkowania).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania produktu Pergoveris i FSH oraz schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników. W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykliw stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zaiscia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się oznak nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $>5\ 500$ pg/ml lub $>20\ 200$ pmol/l i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej OHSS występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dniach po leczeniu. Zazwyczaj OHSS występuje samoistnie z początkiem miesiączki. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji jajników należy przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest ono wciąż kontynuowane. Pacjentka powinna być hospitalizowana i odpowiednio leczona pod kątem OHSS. Zespół hiperstymulacji występuje częściej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

W przypadku stwierdzenia ryzyka wystąpienia OHSS, należy rozważyć przerwanie terapii.

Skręcenie jajnika

Po leczeniu innymi gonadotropinami zgłoszono skręcenia jajnika. Może ono być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zespół OHSS, wcześniejsza operacja jamy brzusznej, skręcenie jajnika w przeszłości, występowanie w przeszłości lub obecnie torbieli jajnika i zespół jajników policystycznych. Uszkodzenie jajnika w wyniku zmniejszonego dopływu krwi można zmniejszyć poprzez wcześniejsze wykrycie i natychmiastowe usunięcie skręcenia.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąż i porodów mnogich jest zwiększona w porównaniu z częstością ich występowania w przypadku zapłodnienia naturalnego. W większości przypadków są to ciążę bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych. Aby zminimalizować ryzyko ciążę mnogiej, należy dokładnie monitorować odpowiedź jajników.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciążę mnogiej. W przypadku stwierdzenia ryzyka wystąpienia ciążę mnogiej, należy rozważyć przerwanie terapii.

Utrata ciążę

Utrata ciążę w wyniku niedonoszenia lub poronienia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka jajnikowego w celu indukcji owulacji niż w przypadku zdrowych pacjentek.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet ze stwierdzoną chorobą jajowodów występuje zwiększone ryzyko ciąży pozamacicznej, zarówno w przypadku naturalnego zapłodnienia, jak i zastosowania technik wspomaganego rozrodu. Zgłaszano wyższą częstość występowania ciąży pozamacicznych po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki nowotworu jajników lub nowotworów innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, występujących u kobiet poddanych złożonym procedurom leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, że leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia tych nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, trombofilia lub poważna otyłość (wskaźnik masy ciała $>30 \text{ kg/m}^2$), leczenie gonadotropinami może zwiększyć to ryzyko. U takich kobiet należy ocenić stopień korzyści do ryzyka związanego z leczeniem gonadotropinami. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, podobnie jak OHSS zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Sód

Produkt Pergoveris zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie podawać produktu Pergoveris w mieszaninie z innymi lekami w tym samym wstrzyknięciu, z wyjątkiem folitropiny alfa, dla której badania wykazały, że łączne podawanie nie zmienia znacząco aktywności, stabilności, właściwości farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych substancji czynnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu Pergoveris w czasie ciąży. Dane uzyskane na podstawie ograniczonej liczby narażonych ciąż nie wskazują na występowanie działań niepożądanych folitropiny alfa i lutropiny alfa na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, poród lub rozwój poporodowy w wyniku kontrolowanej stymulacji jajników. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano teratogenego wpływu tych gonadotropin. Dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia teratogenego wpływu produktu Pergoveris w przypadku ekspozycji w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Produkt Pergoveris nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt Pergoveris jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Pergoveris nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia). Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko samej procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej zgodnie z konwencją MedDRA – klasyfikacja wg układów i narządów, a w każdej grupie – wg częstości występowania. W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: Torbiele jajników

Często: Ból piersi, ból miednicy, łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Łagodne do ciężkich reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk, opuchlizna i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania produktu Pergoveris. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia zespołu OHSS, który został opisany powyżej w punkcie 4.4.

Sposób postępowania

Leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny. Kod ATC: G03GA30.

Produkt Pergoveris zawiera hormon folikulotropowy i luteinizujący wytwarzane przez zmodyfikowane genetycznie komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Mechanizm działania

Badania kliniczne potwierdziły skuteczność połączenia folitropiny alfa i lutropiny alfa u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

W przypadku stymulacji rozwoju pęcherzyka jajnikowego u kobiet nieowulujących z niedoborem FSH i LH, najważniejszym skutkiem wynikającym z podania lutropiny alfa jest zwiększenie wydzielania estradiolu przez pęcherzyki, których wzrost jest pobudzany przez FSH.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $<1,2$ j.m./l (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić. W tych badaniach częstość występowania owulacji w cyklu wynosiła 70-75%.

Skuteczność kliniczna

W badaniu klinicznym, w przypadku pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym i stężeniem endogennego LH w surowicy krwi poniżej 1,2 j.m./l ustalano odpowiednią dawkę r-hLH (lutropiny alfa). Zastosowanie dawki 75 j.m. r-hLH na dobę (w połączeniu ze 150 j.m. folitropiny alfa (r-hFSH)) spowodowało odpowiedni rozwój pęcherzyka jajnikowego i odpowiednią ilość wytwarzanego estrogeny. Zastosowanie dawki 25 j.m. r-hLH na dobę (w połączeniu ze 150 j.m. folitropiny alfa) dało w wyniku niewystarczający rozwój pęcherzyka jajnikowego. Dlatego podanie dawki mniejszej niż jedna fiołka produktu Pergoveris na dobę może spowodować, że aktywność LH będzie zbyt niska dla prawidłowego rozwoju pęcherzyka jajnikowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa i lutropina alfa wykazały takie same właściwości farmakokinetyczne jak oba hormony badane osobno.

Folitropina alfa

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, folitropina alfa przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 10 l.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach, folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieoznaczalnego stężenia LH.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h a 1/8 dawki folitropiny alfa jest wydalane z moczem.

Lutropina alfa

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, lutropina alfa przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 1 godziny i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 10-12 godzin. Objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 10 l-14 l. Lutropina alfa wykazuje farmakokinetykę liniową, co stwierdzono na podstawie wartości AUC, które są wprost proporcjonalne do podanej dawki.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 60%, a okres półtrwania dla fazy końcowej jest nieznacznie wydłużony. Farmakokinetyka lutropiny alfa po podaniu jednorazowym i wielokrotnym jest porównywalna, a stopień kumulacji lutropiny alfa jest minimalny. Średni czas przebywania leku w organizmie wynosi około 5 godzin.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi około 2 l/h, a mniej niż 5% dawki jest wydalane z moczem.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie ma interakcji farmakokinetycznych z folitropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Polisorbat 20
Metionina
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Stężony kwas fosforowy (dla utrzymania pH)
Wodorotlenek sodu (dla utrzymania pH)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

3 lata.

Roztwór po rozpuszczeniu

Produkt Pergoveris należy użyć natychmiast po pierwszym otwarciu i sporządzeniu roztworu, dlatego produktu nie wolno przechowywać po jego otwarciu i rozpuszczeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek jest pakowany w 3 ml fiolki (szkło typu I) szczelnie zamknięte bromobutyłowym korkiem zabezpieczonym aluminiowym kapslem. Jedna fiołka zawiera 11 mikrogramów r-hFSH i 3 mikrogramy r-hLH.

Rozpuszczalnik jest pakowany w 3 ml fiolki (szkło typu I) szczelnie zamknięte gumowym korkiem pokrytym teflonem zabezpieczonym aluminiowym kapslem. Jedna fiołka zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.

Opakowania zawierają 1, 3 lub 10 fiolek z proszkiem i odpowiednią liczbę fiolek z rozpuszczalnikiem (1, 3 lub 10 fiolek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Lek do natychmiastowego i jednorazowego użycia po pierwszym otwarciu i przygotowaniu roztworu.

Rozpuszczanie

pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5-7,5.

Przed użyciem produkt Pergoveris musi być rozpuszczony w rozpuszczalniku dostarczonym w opakowaniu przez delikatne obracanie.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera drobiny lub nie jest przejrzysty.

Produkt Pergoveris może być rozpuszczany z folitropiną alfa i podawany w jednym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/396/001
EU/1/07/396/002
EU/1/07/396/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznych substancji czynnych

Merck Serono S.A.
Zone Industrielle de l'Ourietta
CH-1170 Aubonne
Szwajcaria

lub

Merck S.L.
C/ Batanes 1
Tres Cantos
E-28760 Madrid
Hiszpania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (Zona Industriale)
I-70026 Modugno (Bari)
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE Z 1, 3, 10 FIOLKAMI Z PROSZKIEM I ROZPUSZCZALNIKIEM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pergoveris 150 j.m./75 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa/lutropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 150 j.m. (ekwiwalent 11 mikrogramów) folitropiny alfa (r-hFSH) i 75 j.m. (ekwiwalent 3 mikrogramów) lutropiny alfa (r-hLH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek: disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, metionina, polisorbata 20, sacharoza.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka z proszkiem (11 mikrogramów r-hFSH i 3 mikrogramy r-hLH)

1 fiolka z rozpuszczalnikiem (1 ml)

3 fiolki z proszkiem

3 fiolki z rozpuszczalnikiem

10 fiolek z proszkiem

10 fiolek z rozpuszczalnikiem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przeczytać ulotkę, aby zapoznać się z okresem trwałości rozpuszczonego produktu leczniczego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/396/001 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z rozpuszczalnikiem

EU/1/07/396/002 3 fiołki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
3 fiołki z rozpuszczalnikiem

EU/1/07/396/003 10 fiołek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
10 fiołek z rozpuszczalnikiem

13. NUMER SERII

Seria
Serią rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pergoveris

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH PERGOVERIS 150 j.m./75 j.m.**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pergoveris 150 j.m./75 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa/Lutropina alfa
SC

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Numer serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 j.m. r-hFSH-75 j.m. r-hLH

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOŁKA Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do użycia z lekiem Pergoveris
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Numer serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Pergoveris 150 j.m./75 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Folitropina alfa/Lutropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pergoveris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pergoveris
3. Jak stosować lek Pergoveris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pergoveris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pergoveris i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Pergoveris

Pergoveris roztwór do wstrzykiwań zawiera dwie substancje czynne nazywane „folitropiną alfa” i „lutropiną alfa”. Obie te substancje należą do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami, które uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek Pergoveris

Ten lek stosuje się w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków jajnikowych (w których znajdują się komórki jajowe) w jajnikach. Ma to pomóc zająć w ciążę. Stosuje się go u dorosłych kobiet (w wieku 18 lat lub starszych), u których występuje niskie stężenie (poważny niedobór) hormonu stymulującego rozwój pęcherzyków (FSH) i hormonu luteinizującego (LH). Takie kobiety są zwykle nieplodne.

Jak działa lek Pergoveris

Substancjami czynnymi leku Pergoveris są cząsteczki identyczne jak naturalne hormony FSH i LH. W organizmie:

- FSH stymuluje tworzenie komórek jajowych,
- LH stymuluje uwalnianie komórek jajowych.

Uzupełniając brakujące hormony, lek Pergoveris umożliwia u kobiet z niskim stężeniem hormonów FSH i LH rozwój pęcherzyków jajnikowych. Następnie, po wstrzyknięciu hormonu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG) z pęcherzyka uwalniana jest komórka jajowa. Pomaga to kobiecie zająć w ciążę.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pergoveris

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku Pergoveris

- jeśli pacjentka ma uczulenie na hormon folikulotropowy (FSH), hormon luteinizujący (LH) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli u pacjentki rozpoznano guza mózgu (w podwzgórzu lub przysadce mózgowej);
- jeśli stwierdzono u pacjentki duże jajniki lub torebki z płynem w jajnikach (torbiele jajników) o nieznannej przyczynie;
- jeśli u pacjentki występują krwawienia z pochwy o nieznannej przyczynie;
- jeśli u pacjentki stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi;
- leku nie wolno stosować, jeśli istnieją stany, które mogłyby sprawić, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak: wczesna menopauza, wada narządów płciowych lub nowotwór złośliwy macicy.

Tego leku nie wolno stosować, jeśli którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjentki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pergoveris należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Porfiria

Jeśli pacjentka lub którykolwiek członek jej rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana dziedzicznie z rodziców na dzieci), przed rozpoczęciem leczenia należy zwrócić się do lekarza.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjentki wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce,
- jeśli u pacjentki wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Ten lek powoduje stymulację jajników, zwiększając ryzyko rozwoju tzw. zespołu hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS). W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wadze, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4, część „Najpoważniejsze działania niepożądane”).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem Pergoveris rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, ale jego prawdopodobieństwo zwiększa się w przypadku podania leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierający ludzką gonadotropinę łożyskową hCG) (patrz punkt 3, część „Jak stosować lek Pergoveris”, aby uzyskać szczegółowe informacje). W przypadkach rozwijającego się OHSS lekarz prowadzący może powstrzymać się od podania hCG, i zalecić pacjentce nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Lekarz prowadzący będzie prowadził dokładną obserwację odpowiedzi jajników polegającą na badaniu ultrasonograficznym i pobieraniu krwi do badań (oznaczanie estradiolu) przed leczeniem oraz w trakcie leczenia.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku Pergoveris, występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta), w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku Pergoveris i schematu podawania.

Aby zminimalizować ryzyko ciąży mnogiej zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych i badań krwi.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z niedrożnością lub uszkodzeniem jajowodów (chorobą jajowodów) w wywiadzie występuje zwiększone ryzyko ciąży pozamacicznej.

To ryzyko istnieje zarówno w przypadku naturalnego zapłodnienia, jak i zastosowania technik wspomaganego rozrodu.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Należy zwrócić się do lekarza przed zastosowaniem leku Pergoveris, jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu. W takich przypadkach może podwyższyć się ryzyko wystąpienia poważnych zakrzepów krwi lub pogorszenia istniejących zakrzepów u pacjentki w związku z leczeniem lekiem Pergoveris.

Nowotwory narządów płciowych

Zgłaszano przypadki nowotworu jajnika i innych narządów płciowych, zarówno łagodnych, jak i złośliwych, występujących u kobiet poddanych złożonym procedurom leczenia niepłodności.

Reakcje alergiczne

Istnieją pojedyncze doniesienia o umiarkowanych reakcjach alergicznych po podaniu leku Pergoveris. Jeżeli kiedykolwiek wystąpiły tego typu reakcje na podobne leki, przed zastosowaniem leku Pergoveris należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Lek Pergoveris nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Inne leki i Pergoveris

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjentka planuje stosować.

Leku Pergoveris nie wolno stosować z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu, za wyjątkiem foliotropiny alfa, jeżeli jest to zgodne z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Pergoveris u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Informacje o zawartości sodu w leku Pergoveris

Lek Pergoveris zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, czyli jest praktycznie pozbawiony sodu.

3. Jak stosować lek Pergoveris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Pergoveris przeznaczony jest do podawania w postaci wstrzyknięcia tuż pod skórę (podskórnie). Aby zmniejszyć podrażnienie skóry, należy każdego dnia podać wstrzyknięcie w inne miejsce na skórze.
- Lek dostarczany jest w formie proszku i płynu, które należy zmieszać i natychmiast użyć.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak przygotować i wstrzyknąć lek. Pierwszy zastrzyk należy wykonać pod ich nadzorem.
- Jeśli stwierdzą, że pacjentka prawidłowo podaje lek Pergoveris, pacjentka będzie mogła samodzielnie przygotować i wstrzyknąć lek w domu. Podczas samodzielnego stosowania należy dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki, „Jak przygotować i stosować lek Pergoveris, proszek i roztwór”.

Ile leku stosować

Zazwyczaj początkowo stosuje się jedną fiolkę leku Pergoveris codziennie.

- W zależności od odpowiedzi pacjentki, oprócz wstrzyknięcia leku Pergoveris, lekarz prowadzący może dodać jedną dawkę folitropiny alfa dziennie. W takim przypadku dawka folitropiny alfa jest zwykle zwiększana co 7 lub co 14 dni od 37,5 do 75 j.m.
- Leczenie jest kontynuowane aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi. Oznacza to rozwój odpowiednich pęcherzyków w jajniku, co ocenia się za pomocą badania ultrasonograficznego oraz badań krwi.
- Może to trwać do 5 tygodni.

Jeżeli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG) 24-48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku Pergoveris. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może być przeprowadzony zabieg zapłodnienia wewnątrzmacicznego (IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie zostanie przerwane i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, część „Zespół nadmiernej stymulacji jajników”). W takim przypadku w następnym cyklu lekarz poda mniejszą dawkę folitropiny alfa.

Jak przygotować i stosować lek Pergoveris, proszek i rozpuszczalnik Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję:
Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce

- Ważne jest, aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Właściwym miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

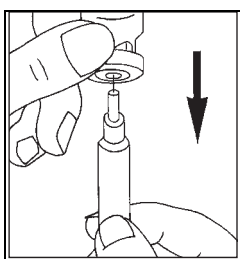
2. Zebrać i wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- jedną fiolkę z proszkiem leku Pergoveris,
- jedną fiolkę z wodą do wstrzykiwań (rozpuszczalnikiem).

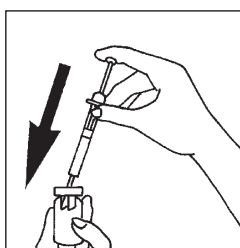
Niedostarczone w opakowaniu:

- dwa gaziki nasączone alkoholem,
- jedną pustą strzykawkę do wstrzykiwań,
- jedną igłę do przygotowania roztworu,
- jedną cienką igłę do wstrzykiwania podskórnego,
- jeden zamykany pojemnik na zużyte szkło i igły.

3. Przygotować roztwór do wstrzyknięcia

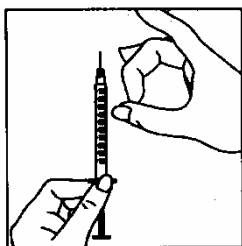


- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki wypełnionej wodą (fiolki z rozpuszczalnikiem).
- Nałożyć igłę do przygotowania roztworu na pustą strzykawkę do wstrzykiwań.
- Nabrać odrobinę powietrza do strzykawki, przesuwając tłok mniej więcej do kreski oznakowanej 1 ml.
- Następnie wprowadzić igłę do fiolki i naciskając tłok wtłoczyć do niej powietrze.
- Trzymając fiolkę korkiem w dół nabrać delikatnie całą wodę (rozpuszczalnik).
- Wyjąć strzykawkę z fiolki i ostrożnie położyć ją, zwracając uwagę, aby nie dotknąć igły i aby igła nie dotknęła niczego.



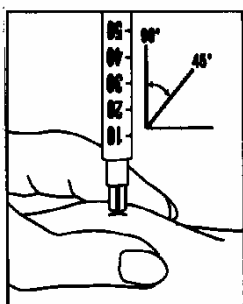
- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki wypełnionej proszkiem leku Pergoveris.
- Wziąć strzykawkę z rozpuszczalnikiem i powoli wstrzyknąć jej zawartość do fiolki z proszkiem.
- Poobrać fiolkę delikatnie bez usuwania strzykawki. Nie potrząsać.
- Po rozpuszczeniu proszku (co zwykle następuje natychmiast), należy sprawdzić, czy powstały roztwór jest przezroczysty i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.
- Obrócić fiolkę dnem do góry i delikatnie nabrać roztwór do strzykawki. Sprawdzić ponownie, czy roztwór nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń, i nie stosować, jeśli roztwór nie jest przezroczysty.

4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia



- Zamienić grubą igłę na cienką igłę.
- Usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza: w przypadku obecności pęcherzyków powietrza w strzykawce, należy ująć ją igłą skierowaną do góry i delikatnie opukiwać, aż całe powietrze zgromadzi się na górze. Delikatnie naciskać tłok, aż do usunięcia pęcherzyków powietrza.

5. Wstrzyknąć dawkę



- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór. Lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując ruchy koliste.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć roztwór pod skórę, zgodnie z uprzednimi wskazaniem lekarza lub pielęgniarki. Nie podawać leku do naczyń żylnych.
- Należy wstrzyknąć roztwór przez delikatne popchnięcie naprzód tłoka. Nie spieszyć się, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Następnie wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę nowym gazikiem z alkoholem.

6. Po wstrzyknięciu

Pozbyć się wszystkich zużytych przedmiotów. Po zakończeniu wstrzyknięcia natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady ostre wszystkie zużyte igły i puste fiolki. Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pergoveris

Objawy przedawkowania leku Pergoveris nie są znane, niemniej jednak istnieje możliwość wystąpienia OHSS. Jednakże powikłanie to wystąpi tylko w przypadku jednoczesnego podania hormonu hCG (patrz punkt 2, część „Zespół nadmiernej stymulacji jajników”).

Pominięcie zastosowania leku Pergoveris

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejsze działania niepożądane

W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek działań niepożądanych wymienionych poniżej należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Pergoveris.

Reakcje alergiczne

Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasem reakcje te mogą być ciężkie. To działanie niepożądane jest bardzo rzadkie.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na wytworzenie torebek z płynem w jajnikach, czyli torbieli (patrz także punkt 2, część „Zespół nadmiernej stymulacji jajników”). Jest to częste działanie niepożądane. W takim przypadku pacjentka powinna niezwłocznie zgłosić się na badanie do lekarza prowadzącego.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (maksymalnie u 1 na 100 pacjentek).
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi (występują maksymalnie u 1 na 1000 pacjentek).
- Bardzo rzadko mogą wystąpić poważne powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowozatorowe) zazwyczaj połączone z ciężkim OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca. W rzadkich przypadkach te objawy mogą również wystąpić niezależnie od OHSS (patrz także punkt 2, część „Problemy z krzepliwością krwi”).

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentek) to:

- Torebki z płynem w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, swędzenie, zasinienie, obrzęk lub podrażnienie

Często (występujące maksymalnie u 1 na 10 pacjentek) to:

- Biegunka
- Ból piersi
- Nudności lub wymioty
- Ból brzucha lub miednicy
- Skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko (występujące maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentek) to:

- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Pergoveris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolkach i pudełku (po: Termin ważności). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek należy podać natychmiast po sporządzeniu roztworu.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne oznaki rozkładu lub zepsucia leku.

Nie stosować rozpuszczonego leku, jeśli zawiera drobiny lub nie jest przejrzysty.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pergoveris

Substancjami czynnymi leku są folitropina alfa i lutropina alfa.

- Każda fiołka zawiera 150 j.m. (ekwiwalent 11 mikrogramów) folitropiny alfa i 75 j.m. (ekwiwalent 3 mikrogramów) lutropiny alfa.
Po rozpuszczeniu każdy mililitr roztworu zawiera 150 j.m. folitropiny alfa i 75 j.m. lutropiny alfa.
- Pozostałe składniki leku to:
Proszek: sacharoza, disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, metionina, polisorbat 20, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań. Każda fiołka zawiera 1 ml.

Jak wygląda lek Pergoveris i co zawiera opakowanie

- Lek Pergoveris jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to liofilizowana tabletki koloru od białego do białawo szarego w szklanej fiołce.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty bezbarwny płyn w szklanej fiołce.
- Pergoveris dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1, 3 i 10 fiołek z proszkiem i odpowiednią liczbę fiołek z rozpuszczalnikiem (1, 3 lub 10 fiołek). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie w każdym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), I-70026 Modugno (Bari), Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България ЕАД
Бул. „Проф. Цветан Лазаров” 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Česká republika

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10.
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
N-0277 Oslo
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
CY-2234 Λατσιά, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lubiana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

MERCK d.o.o.
Dvořákovo nábrežie 4
SK-831 06 Bratislava
Tel: +386 1 560 3 800

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX – UK
Tel: +44-20 8818 7200

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

POWODY DLA JEDNEGO DODATKOWEGO WYMAGANEGO ODNOWIENIA POZWOLENIA

Powody dla jednego dodatkowego wymaganego odnowienia pozwolenia

W oparciu o dane dostępne od czasu przyznania pierwszego Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uważa, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Pergoveris pozostaje korzystny, lecz jego profil bezpieczeństwa powinien podlegać ścisłemu monitorowaniu z poniższych powodów:

W opinii CHMP istnieją podstawy do przypuszczeń, że często dochodzi do pozarejestacyjnego stosowania produktu leczniczego Pergoveris u kobiet, które nie mają ciężkiego niedoboru hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), poddawanych technikom wspomaganego rozrodu (ART). Szereg zagadnień w ramach planu zarządzania ryzykiem nadal wymaga monitorowania, włączając w to ewentualne późno pojawiające się działania niepożądane.

Z tego też względu, w oparciu o profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Pergoveris, który wymaga złożenia trzech rocznych okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), CHMP stwierdził, że Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć jeden dodatkowy wniosek o odnowienie pozwolenia po 5 latach.