

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 50 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 50 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,5 ml wodnego roztworu. Odpowiada to stężeniu 100 j.m./ml. Jedna fiolka zawiera 5 mikrogramów białka (swoista bioaktywność w warunkach *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka). Roztwór do wstrzykiwań, zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu. W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w

celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. Stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Produkt Puregon należy podawać domięśniowo lub podskórnym, powoli, aby uniknąć bólu w czasie wstrzyknięcia i zminimalizować wyciek z miejsca podania. Należy stale zmieniać miejsce podawania podskórnego produktu, by uniknąć lipoatrofii. Niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Puregon mogą być wykonane samodzielnie przez pacjentów lub ich partnerów, jeżeli lekarz udzieli odpowiednich wskazówek. Samodzielne wstrzyknięcie produktu Puregon może być wykonane jedynie przez pacjentów silnie zmotywowanych, odpowiednio przeszkolonych i mających dostęp do fachowej porady.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet niepłodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości

testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przeżyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index $> 30 \text{ kg/m}^2$) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajeczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Puregon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciążami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych

produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1 Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą domięśniową lub podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Po podaniu domięśniowym u mężczyzn maksymalne stężenie FSH jest wyższe i uzyskuje się je szybciej niż u kobiet. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwia osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Nie ma znaczących farmakokinetycznych różnic pomiędzy domięśniowym a podskórnym podawaniem produktu Puregon. W obu przypadkach całkowita biodostępność wynosi około 77%. Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w fiolce (szkło typ I) o pojemności 3 ml z korkiem (guma chlorobutyłowa).

Opakowania 1, 5 lub 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/017

EU/1/96/008/018

EU/1/96/008/019

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 75 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 75 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,5 ml wodnego roztworu. Odpowiada to stężeniu 150 j.m./ml. Jedna fiolka zawiera 7,5 mikrogramów białka (swoista bioaktywność w warunkach *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka). Roztwór do wstrzykiwań, zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Puregon roztwór do wstrzykiwań to klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzosobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu. W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w

celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. Stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Produkt Puregon należy podawać domięśniowo lub podskórnym, powoli, aby uniknąć bólu w czasie wstrzyknięcia i zminimalizować wyciek z miejsca podania. Należy stale zmieniać miejsce podawania podskórnego produktu, by uniknąć lipoatrofii. Niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Puregon mogą być wykonane samodzielnie przez pacjentów lub ich partnerów, jeżeli lekarz udzieli odpowiednich wskazówek. Samodzielne wstrzyknięcie produktu Puregon może być wykonane jedynie przez pacjentów silnie zmotywowanych, odpowiednio przeszkolonych i mających dostęp do fachowej porady.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet niepłodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości

testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przeżyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m²) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajeczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciążami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (30 lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych

produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą domięśniową lub podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Po podaniu domięśniowym u mężczyzn maksymalne stężenie FSH jest wyższe i uzyskuje się je szybciej niż u kobiet. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwia osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Nie ma znaczących farmakokinetycznych różnic pomiędzy domięśniowym a podskórnym podawaniem produktu Puregon. W obu przypadkach całkowita biodostępność wynosi około 77%. Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w fiolce (szkło typ I) o pojemności 3 ml z korkiem (guma chlorobutyłowa).

Opakowania 1, 5 lub 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/020

EU/1/96/008/021

EU/1/96/008/022

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 100 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 100 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,5 ml wodnego roztworu. Odpowiada to stężeniu 200 j.m./ml. Jedna fiolka zawiera 10 mikrogramów białka (swoista bioaktywność w warunkach *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH /mg białka). Roztwór do wstrzykiwań, zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzosobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu. W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w

celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. Stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Produkt Puregon należy podawać domięśniowo lub podskórnym, powoli, aby uniknąć bólu w czasie wstrzyknięcia i zminimalizować wyciek z miejsca podania. Należy stale zmieniać miejsce podawania podskórnego produktu, by uniknąć lipoatrofii. Niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Puregon mogą być wykonane samodzielnie przez pacjentów lub ich partnerów, jeżeli lekarz udzieli odpowiednich wskazówek. Samodzielne wstrzyknięcie produktu Puregon może być wykonane jedynie przez pacjentów silnie zmotywowanych, odpowiednio przeszkolonych i mających dostęp do fachowej porady.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet niepłodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości

testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przebyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m²) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajeczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciążę pozamaciczną, poronienia i ciążę mnogą. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciążami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (30 lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych

produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1 Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą domięśniową lub podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Po podaniu domięśniowym u mężczyzn maksymalne stężenie FSH jest wyższe i uzyskuje się je szybciej niż u kobiet. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwia osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Nie ma znaczących farmakokinetycznych różnic pomiędzy domięśniowym a podskórnym podawaniem produktu Puregon. W obu przypadkach całkowita biodostępność wynosi około 77%. Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w fiolce (szkło typ I) o pojemności 3 ml z korkiem (guma chlorobutyłowa).

Opakowania 1, 5 lub 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/023

EU/1/96/008/024

EU/1/96/008/025

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 150 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,5 ml wodnego roztworu. Odpowiada to stężeniu 300 j.m./ml. Jedna fiolka zawiera 15 mikrogramów białka (swoista bioaktywność w warunkach *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka). Roztwór do wstrzykiwań, zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
Klarowny i bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzosobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu. W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w

celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. Stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Produkt Puregon należy podawać domięśniowo lub podskórnym, powoli, aby uniknąć bólu w czasie wstrzyknięcia i zminimalizować wyciek z miejsca podania. Należy stale zmieniać miejsce podawania podskórnego produktu, by uniknąć lipoatrofii. Niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Puregon mogą być wykonane samodzielnie przez pacjentów lub ich partnerów, jeżeli lekarz udzieli odpowiednich wskazówek. Samodzielne wstrzyknięcie produktu Puregon może być wykonane jedynie przez pacjentów silnie zmotywowanych, odpowiednio przeszkolonych i mających dostęp do fachowej porady.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet niepłodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości

testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przeżyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m²) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajeczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciąży pozamaciczne, poronienia i ciąży mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciążami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych

produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą domięśniową lub podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Po podaniu domięśniowym u mężczyzn maksymalne stężenie FSH jest wyższe i uzyskuje się je szybciej niż u kobiet. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwia osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Nie ma znaczących farmakokinetycznych różnic pomiędzy domięśniowym a podskórnym podawaniem produktu Puregon. W obu przypadkach całkowita biodostępność wynosi około 77%. Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w fiolce (szkło typ I) o pojemności 3 ml z korkiem (guma chlorobutyłowa).

Opakowania 1, 5 lub 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/026

EU/1/96/008/027

EU/1/96/008/028

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 200 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 200 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,5 ml wodnego roztworu. Odpowiada to stężeniu 400 j.m./ml. Jedna fiolka zawiera 20 mikrogramów białka (swoista bioaktywność w warunkach *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH /mg białka). Roztwór do wstrzykiwań, zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu. W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w

celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. Stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Produkt Puregon należy podawać domięśniowo lub podskórną, powoli, aby uniknąć bólu w czasie wstrzyknięcia i zminimalizować wyciek z miejsca podania. Należy stale zmieniać miejsce podawania podskórnego produktu, by uniknąć lipoatrofii. Niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Puregon mogą być wykonane samodzielnie przez pacjentów lub ich partnerów, jeżeli lekarz udzieli odpowiednich wskazówek. Samodzielne wstrzyknięcie produktu Puregon może być wykonane jedynie przez pacjentów silnie zmotywowanych, odpowiednio przeszkolonych i mających dostęp do fachowej porady.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet niepłodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości

testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przebyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m²) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajeczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciążami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych

produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą domięśniową lub podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Po podaniu domięśniowym u mężczyzn maksymalne stężenie FSH jest wyższe i uzyskuje się je szybciej niż u kobiet. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwia osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Nie ma znaczących farmakokinetycznych różnic pomiędzy domięśniowym a podskórnym podawaniem produktu Puregon. W obu przypadkach całkowita biodostępność wynosi około 77%. Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w fiolce (szkło typ I) o pojemności 3 ml z korkiem (guma chlorobutyłowa).

Opakowania 1, 5 lub 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/029

EU/1/96/008/030

EU/1/96/008/031

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 225 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 225 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,5 ml wodnego roztworu. Odpowiada to stężeniu 450 j.m./ml. Jedna fiolka zawiera 22,5 mikrogramów białka (swoista bioaktywność w warunkach *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH /mg białka). Roztwór do wstrzykiwań, zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu. W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w

celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. Stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Produkt Puregon należy podawać domięśniowo lub podskórną, powoli, aby uniknąć bólu w czasie wstrzyknięcia i zminimalizować wyciek z miejsca podania. Należy stale zmieniać miejsce podawania podskórnego produktu, by uniknąć lipoatrofii. Niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Puregon mogą być wykonane samodzielnie przez pacjentów lub ich partnerów, jeżeli lekarz udzieli odpowiednich wskazówek. Samodzielne wstrzyknięcie produktu Puregon może być wykonane jedynie przez pacjentów silnie zmotywowanych, odpowiednio przeszkolonych i mających dostęp do fachowej porady.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet niepłodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości

testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przeżyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m²) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajeczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości takich (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciążami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych

produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą domięśniową lub podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Po podaniu domięśniowym u mężczyzn maksymalne stężenie FSH jest wyższe i uzyskuje się je szybciej niż u kobiet. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwia osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Nie ma znaczących farmakokinetycznych różnic pomiędzy domięśniowym a podskórnym podawaniem produktu Puregon. W obu przypadkach całkowita biodostępność wynosi około 77%. Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w fiolce (szkło typ I) o pojemności 3 ml z korkiem (guma chlorobutyłowa).

Opakowania 1, 5 lub 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/032

EU/1/96/008/033

EU/1/96/008/034

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 150 j.m./0,18 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 wkład zawiera dawkę 150 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,18 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramów białka / ml (swoista bioaktywność *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny i bezbarwny roztwór.

Wkłady przystosowane do stosowania w połączeniu z penem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu.

Należy pamiętać używając pen, że jest on precyzyjnym przyrządem podającym dokładnie taką dawkę, jaka jest nastawiona. Stwierdzono, że średnio o 18% więcej FSH podawane przy użyciu pena niż

standardowej strzykawki. Może to mieć szczególne znaczenie przy zamianie pena na standardową strzykawkę w trakcie jednego cyklu. Szczególnie zamieniając strzykawkę na pen konieczne może być niewielkie dostosowanie dawek, aby zapobiec podaniu zbyt dużej dawki całkowitej.

W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG, aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz) i podawać podskórnie. Należy zmieniać miejsce podawania, aby uniknąć lipoatrofii. Wstrzyknięcia produktu Puregon za pomocą pena mogą być wykonane przez pacjenta, pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji od lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet nieplodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych

objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przebyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi, jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m²) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta

przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciężcami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (30 lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwi osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Całkowita biodostępność po podaniu podskórnym produktu Puregon wynosi około 77%.

Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon 150 j.m./0,18 ml roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

alkohol benzylowy

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,18 ml roztworu znajduje się w 1,5 ml wkładzie (szkło typ I) z szarym gumowym tłokiem w środku zamkniętym gumowym korkiem z aluminiową karbowaną nakładką.

Opakowanie z 1 wkładem i 3 igłami do stosowania z Puregon Pen.

Wkład zawiera najmniej 225 j.m. aktywności FSH w 0,270 ml wodnego roztworu, co odpowiada całkowitej dawce 150 j.m.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Puregon 150 j.m./0,18 ml jest przeznaczony do stosowania z Puregon Pen. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji obsługi.

Pęcherzyki powietrza należy usunąć z wkładu przed wykonaniem wstrzyknięcia (patrz instrukcja obsługi pena).

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Wkłady nie są przystosowane do stosowania innych leków.

Iglę należy wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/040

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 300 j.m./0,36 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 wkład zawiera dawkę 300 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,36 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramów białka / ml (swoista bioaktywność *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny i bezbarwny roztwór.

Wkłady przystosowane do stosowania w połączeniu z penem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzosobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu.

Należy pamiętać używając pen, że jest on precyzyjnym przyrządem podającym dokładnie taką dawkę, jaka jest nastawiona. Stwierdzono, że średnio o 18% więcej FSH podawane przy użyciu pena niż

standardowej strzykawki. Może to mieć szczególne znaczenie przy zamianie pena na standardową strzykawkę w trakcie jednego cyklu. Szczególnie zamieniając strzykawkę na pen konieczne może być niewielkie dostosowanie dawek, aby zapobiec podaniu zbyt dużej dawki całkowitej.

W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG, aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m.

równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz) i podawać podskórnie. Należy zmieniać miejsce podawania, aby uniknąć lipoatrofii. Wstrzyknięcia produktu Puregon za pomocą pena mogą być wykonane przez pacjenta, pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji od lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet nieplodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych

objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przebyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi, jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m²) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta

przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciężcami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwi osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Całkowita biodostępność po podaniu podskórnym produktu Puregon wynosi około 77%.

Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon 300 j.m./0,36 ml roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

alkohol benzylowy

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,36 ml roztworu znajduje się w 1,5 ml wkładzie (szkło typ I) z szarym gumowym tłokiem w środku zamkniętym gumowym korkiem z aluminiową karbowaną nakładką.

Opakowanie z 1 wkładem i 6 igłami do stosowania z Puregon Pen.

Wkład zawiera najmniej 400 j.m. aktywności FSH w 0,480 ml wodnego roztworu, co odpowiada całkowitej dawce 300 j.m.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Puregon 300 j.m./0,36 ml jest przeznaczony do stosowania z Puregon Pen. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji obsługi.

Pęcherzyki powietrza należy usunąć z wkładu przed wykonaniem wstrzyknięcia (patrz instrukcja obsługi pena).

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Wkłady nie są przystosowane do stosowania innych leków.

Iglę należy wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/038

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 600 j.m./0,72 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 wkład zawiera dawkę 600 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,72 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramów białka / ml (swoista bioaktywność *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny i bezbarwny roztwór.

Wkłady przystosowane do stosowania w połączeniu z penem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu.

Należy pamiętać używając pen, że jest on precyzyjnym przyrządem podającym dokładnie taką dawkę, jaka jest nastawiona. Stwierdzono, że średnio o 18% więcej FSH podawane przy użyciu pena niż

standardowej strzykawki. Może to mieć szczególne znaczenie przy zamianie pena na standardową strzykawkę w trakcie jednego cyklu. Szczególnie zamieniając strzykawkę na pen konieczne może być niewielkie dostosowanie dawek, aby zapobiec podaniu zbyt dużej dawki całkowitej.

W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG, aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m.

równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz) i podawać podskórnie. Należy zmieniać miejsce podawania, aby uniknąć lipoatrofii. Wstrzyknięcia produktu Puregon za pomocą pena mogą być wykonane przez pacjenta, pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji od lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanej przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej może wzrosnąć, bowiem u kobiet nieplodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych

objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przebyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi, jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index $> 30 \text{ kg/m}^2$) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta

przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnio może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciężcami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwi osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Całkowita biodostępność po podaniu podskórnym produktu Puregon wynosi około 77%.

Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon 600 j.m./0,72 ml roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

alkohol benzylowy

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,72 ml roztworu znajduje się w 1,5 ml wkładzie (szkło typ I) z szarym gumowym tłokiem w środku zamkniętym gumowym korkiem z aluminiową karbowaną nakładką.

Opakowanie z 1 wkładem i 6 igłami do stosowania z Puregon Pen.

Wkład zawiera najmniej 700 j.m. aktywności FSH w 0,840 ml wodnego roztworu, co odpowiada całkowitej dawce 600 j.m.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Puregon 600 j.m./0,72 ml jest przeznaczony do stosowania z Puregon Pen. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji obsługi.

Pęcherzyki powietrza należy usunąć z wkładu przed wykonaniem wstrzyknięcia (patrz instrukcja obsługi pena).

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Wkłady nie są przystosowane do stosowania innych leków.

Iglę należy wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/039

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 900 j.m./1,08 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 wkład zawiera dawkę 900 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 1,08 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramów białka / ml (swoista bioaktywność *in vivo* odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny i bezbarwny roztwór.

Wkłady przystosowane do stosowania w połączeniu z penem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet:

Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)].

U mężczyzn:

- Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Puregon powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puregon powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie u kobiet

Istnieją znaczne między- i wewnątrzosobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej jajników i monitorowania stężenia estradiolu.

Należy pamiętać używając pen, że jest on precyzyjnym przyrządem podającym dokładnie taką dawkę, jaka jest nastawiona. Stwierdzono, że średnio o 18% więcej FSH podawane przy użyciu pena niż

standardowej strzykawki. Może to mieć szczególne znaczenie przy zamianie pena na standardową strzykawkę w trakcie jednego cyklu. Szczególnie zamieniając strzykawkę na pen konieczne może być niewielkie dostosowanie dawek, aby zapobiec podaniu zbyt dużej dawki całkowitej.

W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puregon w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z moczu, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w celu zminimalizowania ryzyka niepożądanego hiperstymulacji jajników (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu Puregon uzyskano stosując produkt w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać.

- Brak owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puregon. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu.

Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG, aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia.

Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG.

Oocyt pobiera się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Puregon podaje się w dawce 450 j.m./tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji to leczenie skojarzone można kontynuować; w aktualnych badaniach klinicznych wykazano, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej.

Nie ma właściwego wskazania do stosowania Puregon u dzieci.

Sposób podawania

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz) i podawać podskórnie. Należy zmieniać miejsce podawania, aby uniknąć lipoatrofii. Wstrzyknięcia produktu Puregon za pomocą pena mogą być wykonane przez pacjenta, pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji od lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

U mężczyzn i u kobiet

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza.
- Pierwotna niewydolność gonad.

Dodatkowo u kobiet

- Krwawienie z pochwy o nieznanej przyczynie.
- Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS).
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Puregon może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych.
- Należy wykluczyć istnienie innych zaburzeń hormonalnych (np. Zaburzenia czynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki).

U kobiet

- Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków. Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej.
- Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej może wzrosnąć, bowiem u kobiet nieplodnych, leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, występują często nieprawidłowości budowy lub czynności jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
- U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąż niż w populacji ogólnej.
- Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodziców (np. Wiek matki, parametry nasienia) i ciążą mnogą.
- Niepożądana hiperstymulacja jajników: przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Oprócz rozwoju większej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. Zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Rozpoznanie hiperstymulacji jajników można potwierdzić przy pomocy badania ultrasonograficznego. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników (tzn. Nie jako wynik kontrolowanej hiperstymulacji w medycznych programach wspomaganego rozrodu), należy przerwać stosowanie produktu Puregon. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG, ponieważ może to wywołać oprócz mnogiej owulacji zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS). Do klinicznych

objawów łagodnego zespołu hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W przypadku zespołu hiperstymulacji jajników donoszono o występowaniu przemijających nieprawidłowych wartości testów wątrobowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby. Mogą być one połączone ze zmianami morfologicznymi w obrazie biopsji wątroby. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

- Po leczeniu za pomocą folikulotropiny beta oraz po interwencji za pomocą innych gonadotropin zgłaszano skręt jajnika. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*), ciąża, poprzednia operacja brzucha, wcześniej przebyty skręt jajnika, występująca wcześniej lub aktualnie torbiel jajnika lub jajniki policystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześniej i natychmiast przeprowadzi się derotację.
- Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Jak dotąd nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u niepłodnych kobiet.
- Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie lub po zakończeniu podawania gonadotropin jest większe u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka takimi, jak: występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, lub w wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m²) lub trombofilia. U kobiet tych należy rozważyć ryzyko i korzyści z programu zapłodnienia pozaustrojowego. Należy pamiętać, że ciąża sama w sobie niesie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

U mężczyzn

- Podwyższone stężenie FSH u mężczyzn jest diagnostyczne dla pierwotnej niewydolności jąder. U tych pacjentów leczenie Puregon/hCG nie jest skuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Puregon i cytrynianu klomifenu może wzmacniać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wywołanej agonistą GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puregon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Puregon stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą) jajniki w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puregon stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Ciąża

Nie ma wskazań do stosowania produktu Puregon w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym stosowaniu gonadotropin. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinantu FSH podczas jego podawania w czasie ciąży, jakkolwiek dotychczas nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach.

Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, żeby folikulotropina beta

przenikała do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka ludzkiego, ulegałaby degradacji w przewodzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

Stosowanie u kobiet:

U około 4% kobiet leczonych produktem Puregon w badaniach klinicznych obserwowano charakterystyczne objawy zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często	Dolegliwości ze strony piersi ¹ Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²
	Niezbyt często	Uogólnione reakcje nadwrażliwości ³

¹ Dolegliwości ze strony piersi w tym: tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka

² Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd

³ Uogólnione reakcje nadwrażliwości w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciężcami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

Stosowanie u mężczyzn:

W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych produktem Puregon raportowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania ¹	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Torbiel jądra Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ²

1 Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako często występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%.

2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgrubienie i ból.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących ostrej toksyczności produktu Puregon u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ostra toksyczność produktu Puregon oraz produktów zawierających gonadotropiny uzyskiwanych z moczu jest bardzo mała. Zbyt duża dawka FSH może doprowadzić do hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06.

Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH. Hormon ten wytwarzany jest poprzez zastosowanie techniki rekombinacji DNA, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiego hormonu FSH. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego.

FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt Puregon można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt Puregon może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu [np. Zapłodnienie w warunkach *in vitro*/transfer zarodka (IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)]. Po leczeniu produktem Puregon zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału meiotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka.

W badaniach klinicznych porównujących rekombinowaną FSH (folitropina beta) i FSH uzyskiwany z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproduction Technology, ART) oraz indukcji owulacji (patrz tabela 1 i 2 poniżej), leczenie produktem Puregon wykazywało silniejsze działanie niż leczenie FSH uzyskiwanym z moczu pod względem mniejszej dawki całkowitej oraz krótszego okresu leczenia koniecznego do wywołania dojrzewania pęcherzyków.

W kontrolowanej stymulacji jajników leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania większej liczby oocytów przy mniejszej dawce całkowitej oraz krótszym okresie leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 1: Wyniki badania 37608 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Średnia liczba otrzymanych oocytów	10,84*	8,95
Średnia całkowita dawka (ilość ampulek 75 j.m.)	28,5*	31,8
Średni czas stymulacji FSH (dni)	10,7*	11,3

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

W indukcji owulacji leczenie produktem Puregon prowadziło do uzyskania niższej mediany całkowitej dawki i krótszej mediany czasu leczenia w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela 2: Wyniki badania 37609 (randomizowane badanie kliniczne porównawcze w grupach, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon z FSH uzyskiwanym z moczu w indukcji owulacji).

		Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Średnia liczba pęcherzyków	≥ 12 mm	3,6*	2,6
	≥ 15 mm	2,0	1,7
	≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana całkowitej dawki (j.m.) ^a		750*	1035
Mediana czasu leczenia (dni) ^a		10,0*	13,0

* Różnice występujące pomiędzy dwoma grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$).

^a Ograniczenie do kobiet z indukcją owulacji (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Puregon drogą podskórną, maksymalne stężenie FSH uzyskuje się w ciągu około 12 godzin. Ze względu na przedłużone uwalnianie z miejsca podania oraz okres półtrwania wynoszący około 40 godzin (od 12 do 70 godzin), stężenie FSH pozostaje podwyższone przez 24-48 godzin. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania, ponowne podanie tej samej dawki spowoduje osiągnięcie stężenia FSH około 1,5-2,5 razy większego niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Wzrost ten umożliwi osiągnięcie terapeutycznego stężenia FSH.

Całkowita biodostępność po podaniu podskórnym produktu Puregon wynosi około 77%.

Rekombinowany FSH jest pod względem biochemicznym bardzo podobny do FSH uzyskiwanego z ludzkiego moczu i podlega wchłanianiu, metabolizowaniu oraz wydalaniu w ten sam sposób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania polegające na jednorazowym podawaniu produktu Puregon szczurom nie wykazały występowania istotnego działania toksycznego. W badaniach z zastosowaniem wielu dawek u szczurów (dwa tygodnie) i psów (13 tygodni) do dawki 100-krotnie wyższej niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, produkt Puregon nie wywołał istotnego działania toksycznego. Produkt Puregon charakteryzuje się brakiem potencjału mutagennego, co potwierdzono w teście Ames oraz w prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Puregon 900 j.m./1,08 ml roztwór do wstrzykiwań, zawiera:

sacharozę

sodu cytrynian

L-metioninę

polisorbat 20

alkohol benzylowy

wodę do wstrzykiwań.

Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Puregon, dla wygody pacjenta, jednorazowo można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednak nie dłużej niż 3 miesiące.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,08 ml roztworu znajduje się w 1,5 ml wkładzie (szkło typ I) z szarym gumowym tłokiem w środku zamkniętym gumowym korkiem z aluminiową karbowaną nakładką.

Opakowanie z 1 wkładem i 9 igłami do stosowania z Puregon Pen.

Wkład zawiera najmniej 1025 j.m. aktywności FSH w 1,230 ml wodnego roztworu, co odpowiada całkowitej dawce 900 j.m.

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

Produktu nie należy stosować, gdy roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Puregon 900 j.m./1,08 ml jest przeznaczony do stosowania z Puregon Pen. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji obsługi.

Pęcherzyki powietrza należy usunąć z wkładu przed wykonaniem wstrzyknięcia (patrz instrukcja obsługi pena).

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Wkłady nie są przystosowane do stosowania innych leków.

Iglę należy wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/041

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 maja, 1996

Data przedłużenia pozwolenia: 3 maja, 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

N.V. Organon
Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss
Veersemeer 4, NL-5347 JN Oss
Holandia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Puregon roztwór do wstrzykiwań w fiolkach 50 j.m./0,5 ml, 75 j.m./0,5 ml, 100 j.m./0,5 ml, 150 j.m./0,5 ml, 200 j.m./0,5 ml, 225 j.m./0,5 ml:

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
Holandia

Organon (Ireland) LTD.
P.O. Box 2857
Swords, Co. Dublin
Irlandia

SP
Usine Saint Charles
60590 Eragny sur Epte
Francja

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach 150 j.m./0,18 ml, 300 j.m./0,36 ml, 600 j.m./0,72 ml, 900 j.m. /1,08 ml:

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
Holandia

Organon (Ireland) LTD.
P.O. Box 2857
Swords, Co. Dublin
Irlandia

SP
Usine Saint Charles
60590 Eragny sur Epte
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I:

Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

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

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 50 j.m./0,5 ml
1 fiolka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 50 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 50 j.m.
(100 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/017

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 50 j.m./0,5 ml
5 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 50 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 50 j.m.
(100 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
5 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 50 j.m./0,5 ml
10 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 50 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiołka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 50 j.m.
(100 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
10 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiołki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/019

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTESEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA FIOŁCE Puregon 50 j.m./0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 50 j.m./0,5 ml wstrzyknięcie
folitropina beta

im./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 75 j.m./0,5 ml
1 fiolka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 75 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 75 j.m.
(150 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/020

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 75 j.m./0,5 ml
5 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 75 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 75 j.m.
(150 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
5 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/021

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 75 j.m./0,5 ml
10 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 75 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiołka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 75 j.m.
(150 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
10 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiołki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/022

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA FIOLCIE Puregon 75 j.m./0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 75 j.m./0,5 ml wstrzyknięcie
folitropina beta

im./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 100 j.m./0,5 ml
1 fiolka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 100 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 100 j.m.
(200 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/023

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 100 j.m./0,5 ml
5 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 100 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 100 j.m.
(200 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
5 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/024

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 100 j.m./0,5 ml
10 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 100 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiołka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 100 j.m.
(200 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
10 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiołki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA FIOLCIE Puregon 100 j.m./0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 100 j.m./0,5 ml wstrzyknięcie
folitropina beta

im./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 150 j.m./0,5 ml
1 fiolka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 150 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 150 j.m. (300 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/026

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 150 j.m./0,5 ml
5 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 150 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 150 j.m.
(300 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
5 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/027

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 150 j.m./0,5 ml
10 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 150 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiołka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 150 j.m. (300 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
10 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiołki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/028

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA FIOŁCE Puregon 150 j.m./0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 150 j.m./0,5 ml wstrzyknięcie
folitropina beta

im./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 200 j.m./0,5 ml
1 fiolka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 200 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 200 j.m. (400 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/029

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 200 j.m./0,5 ml
5 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 200 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 200 j.m.
(400 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
5 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/030

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 200 j.m./0,5 ml
10 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 200 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiołka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 200 j.m. (400 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
10 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiołki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/031

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA FIOŁCE Puregon 200 j.m./0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 200 j.m./0,5 ml wstrzyknięcie
folitropina beta

im./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 225 j.m./0,5 ml
1 fiolka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 225 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 225 j.m. (450 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/032

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 225 j.m./0,5 ml
5 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 225 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 225 j.m.
(450 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do
wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
5 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiolki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/033

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 225 j.m./0,5 ml
10 fiolek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 225 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiołka zawiera 0,5 ml substancji czynnej: folitropiny beta, co odpowiada stężeniu 225 j.m. (450 j.m./ml) aktywności rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
10 fiolek, każda zawiera 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie domięśniowe (im.) i podskórne (sc.)
Zawartość fiołki należy zużyć bezpośrednio po przekłuciu gumowego korka.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/034

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA FIOŁCE Puregon 225 j.m./0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 225 j.m./0,5 ml wstrzyknięcie
folitropina beta

im./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 150 j.m./0,18 ml
1 wkład****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 150 j.m./0,18 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

225 j.m. aktywności rekombinowanego FSH/0,270 ml
Co odpowiada 150 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina, polisorbat 20 i alkohol benzylowy w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 wkład
1 opakowanie z 3 igłami do pena

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne (sc.)
Należy używać wyłącznie z Puregon Pen.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/040

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA WKŁADZIE Puregon 150 j.m./0,18 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 150 j.m./0,18 ml płyn do wstrzykiwań
folitropina beta

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,270 ml

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 300 j.m./0,36 ml
1 wkład****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Puregon 300 j.m./0,36 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

400 j.m. aktywności rekombinowanego FSH/0,480 ml
Co odpowiada 300 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina, polisorbat 20 i alkohol benzylowy w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 wkład
2 opakowania z 3 igłami do pena

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne (sc.)
Należy używać wyłącznie z Puregon Pen.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/038

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA WKŁADZIE Puregon 300 j.m./0,36 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 300 j.m./0,36 ml płyn do wstrzykiwań
folitropina beta

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,480 ml

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 600 j.m./0,72 ml
1 wkład**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 600 j.m./0,72 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

700 j.m. aktywności rekombinowanego FSH/0,840 ml
Co odpowiada 600 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina, polisorbat 20 i alkohol benzylowy w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 wkład
2 opakowania z 3 igłami do pena

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne (sc.)
Należy używać wyłącznie z Puregon Pen.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/039

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA WKŁADZIE Puregon 600 j.m./0,72 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 600 j.m./0,72 ml płyn do wstrzykiwań
folitropina beta

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,840 ml

6. INNE

N.V. Organon

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM, KARTONOWYM Puregon 900 j.m./1,08 ml
1 wkład**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Puregon 900 j.m./1,08 ml roztwór do wstrzykiwań
folitropina beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1025 j.m. aktywności rekombinowanego FSH/1,230 ml
Co odpowiada 900 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, L-metionina, polisorbat 20 i alkohol benzylowy w wodzie do wstrzykiwań; wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 wkład
3 opakowania z 3 igłami do pena

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne (sc.)
Należy używać wyłącznie z Puregon Pen.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Warunki przechowywania leku przez farmaceutę**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
 2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej, jednorazowo, jednak nie dłużej niż 3 miesiące.
- Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/008/041

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA WKŁADZIE Puregon 900 j.m./1,08 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Puregon 900 j.m./1,08 ml płyn do wstrzykiwań
folitropina beta

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1,230 ml

6. INNE

N.V. Organon

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 50 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany również jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli:

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jajników

- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi oraz moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub biegunka (patrz również punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowany w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomagane gozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocyty (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie można oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Pierwsze podanie leku Puregon powinno być wykonywane wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Wstrzyknięcie można wykonać powoli domięśniowo (na przykład w pośladek, górną część uda lub

górną część ramienia) lub podskórnie (na przykład w dolną część brzucha).

Podanie domięśniowe powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę.

Podanie podskórne może w pewnych wypadkach być wykonane samodzielnie lub przez partnera.

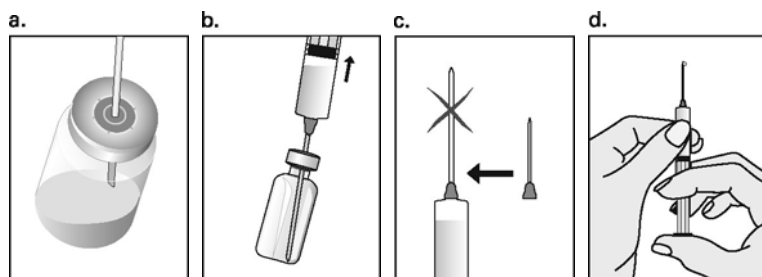
Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. W czasie samodzielnego podawania leku Puregon, należy ściśle przestrzegać instrukcji stosowania znajdującej się w kolejnym punkcie ulotki, tak, aby podać lek prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort.

Instrukcje dotyczące stosowania

Krok 1 – przygotowanie strzykawki

Do podawania leku Puregon należy stosować sterylne jednorazowe strzykawki i igły. Objętość strzykawki powinna być na tyle mała, aby przepisaną dawkę można było podać z odpowiednią dokładnością.

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, znajduje się w szklanej fiolce. Nie należy stosować leku wówczas, gdy roztwór zawiera zanieczyszczenia lub nie jest klarowny. Najpierw należy usunąć nasadkę z fiolki. Należy umieścić igłę na strzykawce i przekłuć igłą gumowy korek fiolki (a), wciągnąć roztwór do strzykawki (b) i zmienić igłę na igłę do wstrzykiwań (c). Następnie, trzymając strzykawkę igłą do góry, należy delikatnie popukać w ścianki strzykawki w celu przesunięcia pęcherzyków powietrza do szczytu strzykawki, a następnie naciskać tłok aż powietrze zostanie usunięte, a w strzykawce znajduje się jedynie roztwór leku Puregon (d). Jeżeli jest to konieczne, można dalej nacisnąć na tłok, aby odpowiednio dostosować podawaną objętość płynu.



Krok 2 – miejsce wykonania wstrzyknięcia

Najlepszym miejscem do wykonania wstrzyknięcia podskórnego jest dolna część brzucha w okolicy pępka (e), gdzie znajduje się dużo luźnej skóry i warstw tkanki tłuszczowej. Za każdym razem należy wstrzykiwać w inne miejsce.

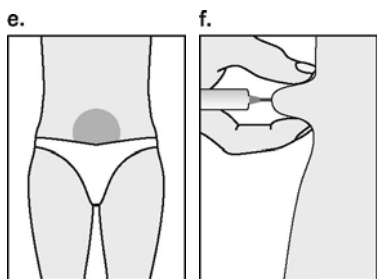
Możliwe jest wykonanie wstrzyknięcia w innych miejscach. Lekarz lub pielęgniarka wskaże, w których.

Krok 3 – przygotowanie miejsca wykonania wstrzyknięcia

Poklepanie miejsca wykonania wstrzyknięcia spowoduje stymulację zakończeń nerwowych i zmniejszy dyskomfort spowodowany wprowadzeniem igły. Ręce powinny być umyte, a miejsce wykonania wstrzyknięcia należy przetrzeć wacikiem ze środkiem odkażającym (na przykład 0,5% chloroheksydyną) aby usunąć bakterie znajdujące się na powierzchni skóry. Należy oczyścić okolicę na obszarze około 5 cm dokoła miejsca, przed wprowadzeniem igły i poczekać przynajmniej minutę do wyschnięcia środka odkażającego.

Krok 4 – wprowadzenie igły

Należy ująć w palce fałd skóry. Przy pomocy drugiej ręki należy wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni w stosunku do powierzchni skóry patrz rycina (f).



Krok 5 – sprawdzenie właściwej pozycji igły

Jeżeli igła została wprowadzona prawidłowo, odciągnięcie tłoka strzykawki powinno być trudne. Krew pojawiająca się wewnątrz strzykawki po pociągnięciu tłoka świadczy, że koniec igły znajduje się w żyłę lub tętnicy. Jeżeli tak się zdarzy, należy wyciągnąć strzykawkę z igłą, przykryć miejsce wykonywania zabiegu gazikiem i ucisnąć; miejsce przestanie krwawić po około jednej do dwóch minut. Nie stosować roztworu, w którym znajduje się krew. Postępować ponownie jak opisano w *Kroku 1*, stosując nową igłę i strzykawkę oraz nową fiolkę leku Puregon.

Krok 6 – wstrzyknięcie roztworu

Tłok strzykawki należy wciskać **powoli** i równomiernie tak, aby roztwór został w odpowiedni sposób wstrzyknięty bez uszkodzenia okolicznych tkanek.

Krok 7 – usunięcie strzykawki

Po wykonaniu wstrzyknięcia strzykawkę należy szybko wyciągnąć, a miejsce wstrzyknięcia ucisnąć gazikiem nasączonym substancją odkażającą. Delikatny masaż tego miejsca – cały czas z uciskiem – pomaga rozprowadzić roztwór leku Puregon i zmniejszyć dyskomfort.

Pozostałą część roztworu należy wyrzucić.

Leku Puregon nie należy mieszać z żadnymi innymi lekami.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawić się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku została pominięta, nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzeplin w układzie krążenia oraz zwiększenia masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywania leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej (temperatura pokojowa), jednorazowo, nie dłużej niż przez 3 miesiące.

Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Zawartość fiołki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie (EXP) oraz pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić

środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każda fiolka zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako folikulotropina (FSH), o stężeniu 50 j.m. zawartych w 0,5 ml wodnego roztworu na fiolkę.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych fiolkach. Opakowania zawierają 1, 5 lub 10 fiolek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E

Τηλ: + 30 210 98 97 300

cora.greece.gragcm@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

Schering-Plough

Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

information.medicale@spcorp.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673

+357 22866700

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"

Tel: + 370 5 2780247

msd_lietuva@merck.com

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.

Tel: + 351 214 465 700

clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: + 421 (2) 58282010

msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: + 46 (0)77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: + +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 75 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany również jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli:

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jajników

- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi oraz moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub wymioty (patrz również punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowany w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub gdy podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomagane rozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocytu (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie można oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Pierwsze podanie leku Puregon powinno być wykonywane wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Wstrzyknięcie można wykonać powoli domięśniowo (na przykład w pośladek, górną część uda lub

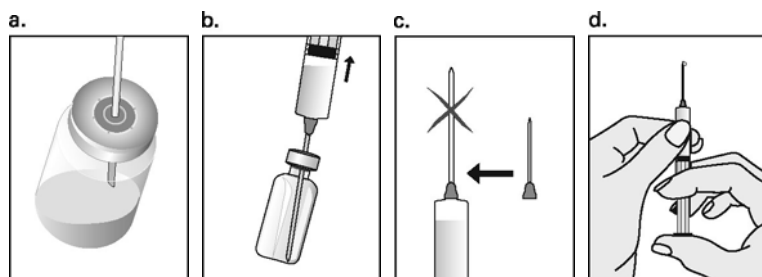
górną część ramienia) lub podskórną (na przykład w dolną część brzucha). Podanie domięśniowe powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę. Podanie podskórne może w pewnych wypadkach być wykonane samodzielnie lub przez partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. W czasie samodzielnego podawania leku Puregon, należy ściśle przestrzegać instrukcji stosowania znajdującej się w kolejnym punkcie ulotki, tak, aby podać lek prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort.

Instrukcje dotyczące stosowania

Krok 1 – przygotowanie strzykawki

Do podawania leku Puregon należy stosować sterylne jednorazowe strzykawki i igły. Objętość strzykawki powinna być na tyle mała, aby przepisaną dawkę można było podać z odpowiednią dokładnością.

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, znajduje się w szklanej fiolce. Nie należy stosować leku wówczas, gdy roztwór zawiera zanieczyszczenia lub nie jest klarowny. Najpierw należy usunąć nasadkę z fiolki. Należy umieścić igłę na strzykawce i przekłuć igłą gumowy korek fiolki (a), wciągnąć roztwór do strzykawki (b) i zmienić igłę na igłę do wstrzykiwań (c). Następnie, trzymając strzykawkę igłą do góry, należy delikatnie popukać w ścianki strzykawki w celu przesunięcia pęcherzyków powietrza do szczytu strzykawki, a następnie naciskać tłok aż powietrze zostanie usunięte, a w strzykawce znajduje się jedynie roztwór leku Puregon (d). Jeżeli jest to konieczne, można dalej nacisnąć na tłok, aby odpowiednio dostosować podawaną objętość płynu.



Krok 2 – miejsce wykonania wstrzyknięcia

Najlepszym miejscem do wykonania wstrzyknięcia podskórnego jest dolna część brzucha w okolicy pępka (e), gdzie znajduje się dużo luźnej skóry i warstw tkanki tłuszczowej. Za każdym razem należy wstrzykiwać w inne miejsce.

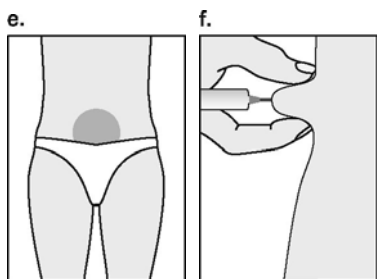
Możliwe jest wykonanie wstrzyknięcia w innych miejscach. Lekarz lub pielęgniarka wskaże, w których.

Krok 3 – przygotowanie miejsca wykonania wstrzyknięcia

Poklepanie miejsca wykonania wstrzyknięcia spowoduje stymulację zakończeń nerwowych i zmniejszy dyskomfort spowodowany wprowadzeniem igły. Ręce powinny być umyte, a miejsce wykonania wstrzyknięcia należy przetrzeć wacikiem ze środkiem odkażającym (na przykład 0,5% chloroheksydyną) aby usunąć bakterie znajdujące się na powierzchni skóry. Należy oczyścić okolice na obszarze około 5 cm dokoła miejsca, przed wprowadzeniem igły i poczekać przynajmniej minutę do wyschnięcia środka odkażającego.

Krok 4 – wprowadzenie igły

Należy ująć w palce fałd skóry. Przy pomocy drugiej ręki należy wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni w stosunku do powierzchni skóry, patrz rycina (f).



Krok 5 – sprawdzenie właściwej pozycji igły

Jeżeli igła została wprowadzona prawidłowo, odciągnięcie tłoka strzykawki powinno być trudne. Krew pojawiająca się wewnątrz strzykawki po pociągnięciu tłoka świadczy, że koniec igły znajduje się w żyłę lub tętnicy. Jeżeli tak się zdarzy, należy wyciągnąć strzykawkę z igłą, przykryć miejsce wykonywania zabiegu gazikiem i ucisnąć; miejsce przestanie krwawić po około jednej do dwóch minut. Nie stosować roztworu, w którym znajduje się krew. Postępować ponownie jak opisano w *Kroku 1*, stosując nową igłę i strzykawkę oraz nową fiolkę leku Puregon.

Krok 6 – wstrzyknięcie roztworu

Tłok strzykawki należy wciskać **powoli** i równomiernie tak, aby roztwór został w odpowiedni sposób wstrzyknięty bez uszkodzenia okolicznych tkanek.

Krok 7 – usunięcie strzykawki

Po wykonaniu wstrzyknięcia strzykawkę należy szybko wyciągnąć, a miejsce wstrzyknięcia ucisnąć gazikiem nasączonym substancją odkażającą. Delikatny masaż tego miejsca – cały czas z uciskiem – pomaga rozprowadzić roztwór leku Puregon i zmniejszyć dyskomfort.

Pozostałą część roztworu należy wyrzucić.

Leku Puregon nie należy mieszać z żadnymi innymi lekami.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawiać się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzeplin w układzie krążenia oraz zwiększenia masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywanie leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo nie dłużej niż przez 3 miesiące.

Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Zawartość fiołki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie (EXP) oraz pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każda fiolka zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako folikulotropina (FSH), o stężeniu 75 j.m. zawartych w 0,5 ml wodnego roztworu na fiolkę.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych fiolkach. Opakowania zawierają 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

Schering-Plough
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@spcorp.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 214 465 700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 100 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany również jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli:

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością

- jajników
- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz Wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi oraz moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub biegunka (patrz również punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowany w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomaganego rozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocytu (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie możemy oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Pierwsze podanie leku Puregon powinno być wykonywane wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza lub pielęgniarki

Wstrzyknięcie można wykonać powoli domięśniowo (na przykład w pośladek, górną część uda lub

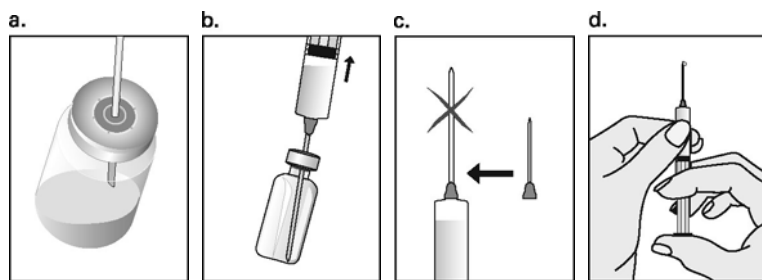
górną część ramienia) lub podskórną (na przykład w dolną część brzucha). Podanie domięśniowe powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę. Podanie podskórne może w pewnych wypadkach być wykonane samodzielnie lub przez partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. W czasie samodzielnego podawania leku Puregon, należy ściśle przestrzegać instrukcji stosowania znajdującej się w kolejnym punkcie ulotki, tak, aby podać lek prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort.

Instrukcje dotyczące stosowania

Krok 1 – przygotowanie strzykawki

Do podawania leku Puregon należy stosować sterylne jednorazowe strzykawki i igły. Objętość strzykawki powinna być na tyle mała, aby przepisaną dawkę można było podać z odpowiednią dokładnością.

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, znajduje się w szklanej fiolce. Nie należy stosować leku wówczas, gdy roztwór zawiera zanieczyszczenia lub nie jest klarowny. Najpierw należy usunąć nasadkę z fiolki. Należy umieścić igłę na strzykawce i przekłuć igłą gumowy korek fiolki (a), wciągnąć roztwór do strzykawki (b) i zmienić igłę na igłę do wstrzykiwań (c). Następnie, trzymając strzykawkę igłą do góry, należy delikatnie popukać w ścianki strzykawki w celu przesunięcia pęcherzyków powietrza do szczytu strzykawki, a następnie naciskać tłok aż powietrze zostanie usunięte, a w strzykawce znajduje się jedynie roztwór leku Puregon (d). Jeżeli jest to konieczne, można dalej nacisnąć na tłok, aby odpowiednio dostosować podawaną objętość płynu.



Krok 2 – miejsce wykonania wstrzyknięcia

Najlepszym miejscem do wykonania wstrzyknięcia podskórnego jest dolna część brzucha w okolicy pępka (e), gdzie znajduje się dużo luźnej skóry i warstw tkanki tłuszczowej. Za każdym razem należy wstrzykiwać w inne miejsce.

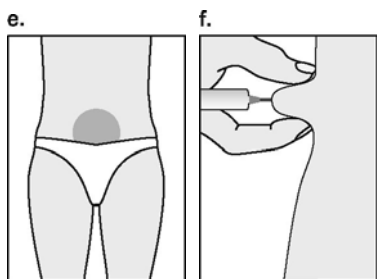
Możliwe jest wykonanie wstrzyknięcia w innych miejscach. Lekarz lub pielęgniarka wskaże, w których.

Krok 3 – przygotowanie miejsca wykonania wstrzyknięcia

Poklepanie miejsca wykonania wstrzyknięcia spowoduje stymulację zakończeń nerwowych i zmniejszy dyskomfort spowodowany wprowadzeniem igły. Ręce powinny być umyte, a miejsce wykonania wstrzyknięcia należy przetrzeć wacikiem ze środkiem odkażającym (na przykład 0,5% chloroheksydyną) aby usunąć bakterie znajdujące się na powierzchni skóry. Należy oczyścić okolice na obszarze około 5 cm dokoła miejsca, przed wprowadzeniem igły i poczekać przynajmniej minutę do wyschnięcia środka odkażającego.

Krok 4 – wprowadzenie igły

Należy ująć w palce fałd skóry. Przy pomocy drugiej ręki należy wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni w stosunku do powierzchni skóry, patrz rycina (f).



Krok 5 – sprawdzenie właściwej pozycji igły

Jeżeli igła została wprowadzona prawidłowo, odciągnięcie tłoka strzykawki powinno być trudne. Krew pojawiająca się wewnątrz strzykawki po pociągnięciu tłoka świadczy, że koniec igły znajduje się w żyłę lub tętnicy. Jeżeli tak się zdarzy, należy wyciągnąć strzykawkę z igłą, przykryć miejsce wykonywania zabiegu gazikiem i ucisnąć; miejsce przestanie krwawić po około jednej do dwóch minut. Nie stosować roztworu, w którym znajduje się krew. Postępować ponownie jak opisano w *Kroku 1*, stosując nową igłę i strzykawkę oraz nową fiolkę leku Puregon.

Krok 6 – wstrzyknięcie roztworu

Tłok strzykawki należy wciskać **powoli** i równomiernie tak, aby roztwór został w odpowiedni sposób wstrzyknięty bez uszkodzenia okolicznych tkanek.

Krok 7 – usunięcie strzykawki

Po wykonaniu wstrzyknięcia strzykawkę należy szybko wyciągnąć, a miejsce wstrzyknięcia ucisnąć gazikiem nasączonym substancją odkażającą. Delikatny masaż tego miejsca – cały czas z uciskiem – pomaga rozprowadzić roztwór leku Puregon i zmniejszyć dyskomfort.

Pozostałą część roztworu należy wyrzucić.

Leku Puregon nie należy mieszać z żadnymi innymi lekami.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawiać się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku została pominięta, nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzeplin w układzie krążenia oraz zwiększenie masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów, hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywanie leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo nie dłużej niż przez 3 miesiące.

Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Zawartość fiołki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie (EXP) oraz pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każda fiolka zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako folikulotropina (FSH), o stężeniu 100 j.m. zawartych w 0,5 ml wodnego roztworu na fiolkę.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych fiolkach. Opakowania zawierają 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

Schering-Plough
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@spcorp.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 214 465 700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 150 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany również jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli:

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jajników
- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych

- jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi lub moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub wymioty (patrz również punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania prówki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowany w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon .

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub gdy podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomagane rozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocytu (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie można oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Pierwsze podanie leku Puregon powinno być wykonywane wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Wstrzyknięcie można wykonać powoli domięśniowo (na przykład w pośladek, górną część uda lub

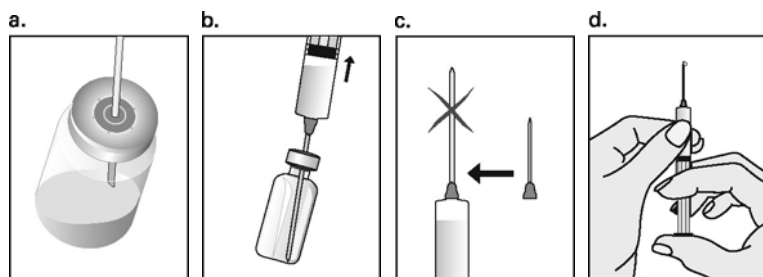
górną część ramienia) lub podskórną (na przykład w dolną część brzucha). Podanie domięśniowe powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę. Podanie podskórne może w pewnych wypadkach być wykonane samodzielnie lub przez partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. W czasie samodzielnego podawania leku Puregon, należy ściśle przestrzegać instrukcji stosowania znajdującej się w kolejnym punkcie ulotki, tak, aby podać lek prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort.

Instrukcje dotyczące stosowania

Krok 1 – przygotowanie strzykawki

Do podawania leku Puregon należy stosować sterylne jednorazowe strzykawki i igły. Objętość strzykawki powinna być na tyle mała, aby przepisaną dawkę można było podać z odpowiednią dokładnością.

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, znajduje się w szklanej fiolce. Nie należy stosować leku wówczas, gdy roztwór zawiera zanieczyszczenia lub nie jest klarowny. Najpierw należy usunąć nasadkę z fiolki. Należy umieścić igłę na strzykawce i przekłuć igłą gumowy korek fiolki (a), wciągnąć roztwór do strzykawki (b) i zmienić igłę na igłę do wstrzykiwań (c). Następnie, trzymając strzykawkę igłą do góry, należy delikatnie popukać w ścianki strzykawki w celu przesunięcia pęcherzyków powietrza do szczytu strzykawki, a następnie naciskać tłok aż powietrze zostanie usunięte, a w strzykawce znajduje się jedynie roztwór leku Puregon (d). Jeżeli jest to konieczne, można dalej nacisnąć na tłok, aby odpowiednio dostosować podawaną objętość płynu.



Krok 2 – miejsce wykonania wstrzyknięcia

Najlepszym miejscem do wykonania wstrzyknięcia podskórnego jest dolna część brzucha w okolicy pępka (e), gdzie znajduje się dużo luźnej skóry i warstw tkanki tłuszczowej. Za każdym razem należy wstrzykiwać w inne miejsce.

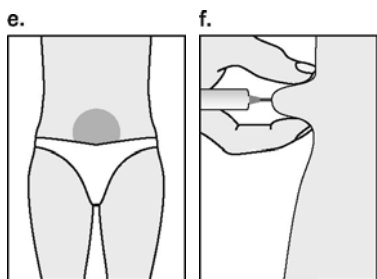
Możliwe jest wykonanie wstrzyknięcia w innych miejscach. Lekarz lub pielęgniarka wskaże, w których.

Krok 3 – przygotowanie miejsca wykonania wstrzyknięcia

Poklepanie miejsca wykonania wstrzyknięcia spowoduje stymulację zakończeń nerwowych i zmniejszy dyskomfort spowodowany wprowadzeniem igły. Ręce powinny być umyte, a miejsce wykonania wstrzyknięcia należy przetrzeć wacikiem ze środkiem odkażającym (na przykład 0,5% chloroheksydyną) aby usunąć bakterie znajdujące się na powierzchni skóry. Należy oczyścić okolicę na obszarze około 5 cm dokoła miejsca, przed wprowadzeniem igły i poczekać przynajmniej minutę do wyschnięcia środka odkażającego.

Krok 4 – wprowadzenie igły

Należy ująć w palce fałd skóry. Przy pomocy drugiej ręki należy wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni w stosunku do powierzchni skóry patrz rycina(f).



Krok 5 – sprawdzenie właściwej pozycji igły

Jeżeli igła została wprowadzona prawidłowo, odciągnięcie tłoka strzykawki powinno być trudne. Krew pojawiająca się wewnątrz strzykawki po pociągnięciu tłoka świadczy, że koniec igły znajduje się w żyłę lub tętnicy. Jeżeli tak się zdarzy, należy wyciągnąć strzykawkę z igłą, przykryć miejsce wykonywania zabiegu gazikiem i ucisnąć; miejsce przestanie krwawić po około jednej do dwóch minut. Nie stosować roztworu, w którym znajduje się krew. Postępować ponownie jak opisano w *Kroku 1*, stosując nową igłę i strzykawkę oraz nową fiolkę leku Puregon.

Krok 6 – wstrzyknięcie roztworu

Tłok strzykawki należy wciskać **powoli** i równomiernie tak, aby roztwór został w odpowiedni sposób wstrzyknięty bez uszkodzenia okolicznych tkanek.

Krok 7 – usunięcie strzykawki

Po wykonaniu wstrzyknięcia strzykawkę należy szybko wyciągnąć, a miejsce wstrzyknięcia ucisnąć gazikiem nasączonym substancją odkażającą. Delikatny masaż tego miejsca – cały czas z uciskiem – pomaga rozprowadzić roztwór leku Puregon i zmniejszyć dyskomfort.

Pozostałą część roztworu należy wyrzucić.

Leku Puregon nie należy mieszać z żadnymi innymi lekami.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawiać się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzeplin w układzie krążenia oraz zwiększenia masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywanie leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo nie dłużej niż przez 3 miesiące.

Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Zawartość fiołki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie (EXP) oraz pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każda fiolka zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako folikulotropina (FSH), o stężeniu 150 j.m. zawartych w 0,5 ml wodnego roztworu na fiolkę.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych fiolkach. Opakowania zawierają 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

Schering-Plough
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@spcorp.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 214 465 700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 200 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany również jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli:

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością

- jajników
- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi oraz moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub biegunka (patrz również punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowany w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub gdy podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomaganego rozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocyty (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie możemy oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Pierwsze podanie leku Puregon powinno być wykonywane wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza pielęgniarki.

Wstrzyknięcie można wykonać powoli domięśniowo (na przykład w pośladek, górną część uda lub

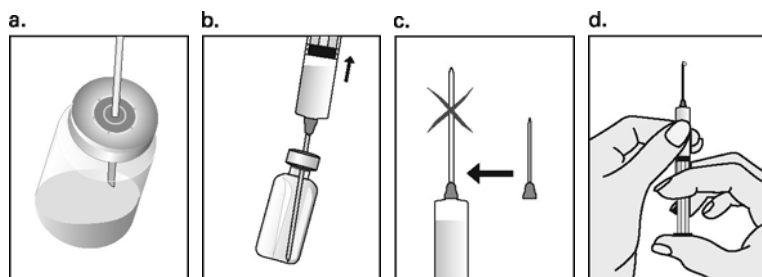
górną część ramienia) lub podskórną (na przykład w dolną część brzucha). Podanie domięśniowe powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę. Podanie podskórne może w pewnych wypadkach być wykonane samodzielnie lub przez partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. W czasie samodzielnego podawania leku Puregon, należy ściśle przestrzegać instrukcji stosowania znajdującej się w kolejnym punkcie ulotki, tak, aby podać lek prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort.

Instrukcje dotyczące stosowania

Krok 1 – przygotowanie strzykawki

Do podawania leku Puregon należy stosować sterylne jednorazowe strzykawki i igły. Objętość strzykawki powinna być na tyle mała, aby przepisaną dawkę można było podać z odpowiednią dokładnością.

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, znajduje się w szklanej fiolce. Nie należy stosować leku wówczas, gdy roztwór zawiera zanieczyszczenia lub nie jest klarowny. Najpierw należy usunąć nasadkę z fiolki. Należy umieścić igłę na strzykawce i przekłuć igłą gumowy korek fiolki (a), wciągnąć roztwór do strzykawki (b) i zmienić igłę na igłę do wstrzykiwań (c). Następnie, trzymając strzykawkę igłą do góry, należy delikatnie popukać w ścianki strzykawki w celu przesunięcia pęcherzyków powietrza do szczytu strzykawki, a następnie naciskać tłok aż powietrze zostanie usunięte, a w strzykawce znajduje się jedynie roztwór leku Puregon (d). Jeżeli jest to konieczne, można dalej nacisnąć na tłok, aby odpowiednio dostosować podawaną objętość płynu.



Krok 2 – miejsce wykonania wstrzyknięcia

Najlepszym miejscem do wykonania wstrzyknięcia podskórnego jest dolna część brzucha w okolicy pępka (e), gdzie znajduje się dużo luźnej skóry i warstw tkanki tłuszczowej. Za każdym razem należy wstrzykiwać w inne miejsce.

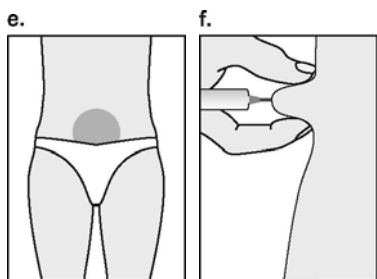
Możliwe jest wykonanie wstrzyknięcia w innych miejscach. Lekarz lub pielęgniarka doradzi, w których.

Krok 3 – przygotowanie miejsca wykonania wstrzyknięcia

Poklepanie miejsca wykonania wstrzyknięcia spowoduje stymulację zakończeń nerwowych i zmniejszy dyskomfort spowodowany wprowadzeniem igły. Ręce powinny być umyte, a miejsce wykonania wstrzyknięcia należy przetrzeć wacikiem ze środkiem odkażającym (na przykład 0,5% chloroheksydyną) aby usunąć bakterie znajdujące się na powierzchni skóry. Należy oczyścić okolice na obszarze około 5 cm dokoła miejsca, przed wprowadzeniem igły i poczekać przynajmniej minutę do wyschnięcia środka odkażającego.

Krok 4 – wprowadzenie igły

Należy ująć w palce fałd skóry. Przy pomocy drugiej ręki należy wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni w stosunku do powierzchni skóry, patrz rycina (f).



Krok 5 – sprawdzenie właściwej pozycji igły

Jeżeli igła została wprowadzona prawidłowo, odciągnięcie tłoka strzykawki powinno być trudne. Krew pojawiająca się wewnątrz strzykawki po pociągnięciu tłoka świadczy, że koniec igły znajduje się w żyłę lub tętnicy. Jeżeli tak się zdarzy, należy wyciągnąć strzykawkę z igłą, przykryć miejsce wykonywania zabiegu gazikiem i ucisnąć; miejsce przestanie krwawić po około jednej do dwóch minut. Nie stosować roztworu, w którym znajduje się krew. Postępować ponownie jak opisano w *Kroku 1*, stosując nową igłę i strzykawkę oraz nową fiolkę leku Puregon.

Krok 6 – wstrzyknięcie roztworu

Tłok strzykawki należy wciskać **powoli** i równomiernie tak, aby roztwór został w odpowiedni sposób wstrzyknięty bez uszkodzenia okolicznych tkanek.

Krok 7 – usunięcie strzykawki

Po wykonaniu wstrzyknięcia strzykawkę należy szybko wyciągnąć, a miejsce wstrzyknięcia ucisnąć gazikiem nasączonym substancją odkażającą. Delikatny masaż tego miejsca – cały czas z uciskiem – pomaga rozprowadzić roztwór leku Puregon i zmniejszyć dyskomfort.

Pozostałą część roztworu należy wyrzucić.

Leku Puregon nie należy mieszać z żadnymi innymi lekami.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawiać się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku została pominięta, nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzeplin w układzie krążenia oraz zwiększenia masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywanie leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo nie dłużej niż przez 3 miesiące.

Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Zawartość fiołki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie (EXP) oraz pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każda fiolka zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako folikulotropina (FSH), o stężeniu 200 j.m. zawartych w 0,5 ml wodnego roztworu na fiolkę.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych fiolkach. Opakowania zawierają 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

Schering-Plough
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@spcorp.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 214 465 700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 225 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany również jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jajników

- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego występuje pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi oraz moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub wymioty (patrz również punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowany w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub gdy podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomagane rozrodu, na przykład. IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocytu (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie można oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Pierwsze podanie leku Puregon powinno być wykonywane wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Wstrzyknięcie można wykonać powoli domięśniowo (na przykład w pośladek, górną część uda lub

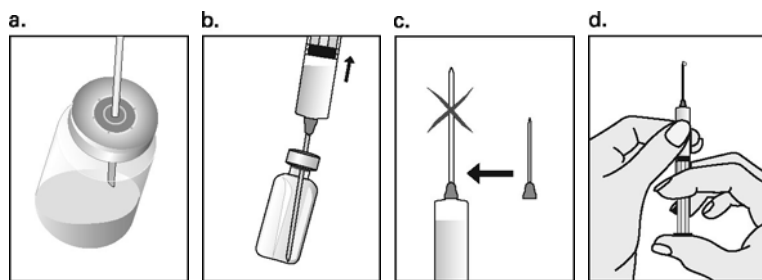
górną część ramienia) lub podskórną (na przykład w dolną część brzucha). Podanie domięśniowe powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę. Podanie podskórne może w pewnych wypadkach być wykonane samodzielnie lub przez partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. W czasie samodzielnego podawania leku Puregon, należy ściśle przestrzegać instrukcji stosowania znajdującej się w kolejnym punkcie ulotki, tak, aby podać lek prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort.

Instrukcje dotyczące stosowania

Krok 1 – przygotowanie strzykawki

Do podawania leku Puregon należy stosować sterylne jednorazowe strzykawki i igły. Objętość strzykawki powinna być na tyle mała, aby przepisaną dawkę można było podać z odpowiednią dokładnością.

Puregon, roztwór do wstrzykiwań, znajduje się w szklanej fiolce. Nie należy stosować leku wówczas, gdy roztwór zawiera zanieczyszczenia lub nie jest klarowny. Najpierw należy usunąć nasadkę z fiolki. Należy umieścić igłę na strzykawce i przekłuć igłą gumowy korek fiolki (a), wciągnąć roztwór do strzykawki (b) i zmienić igłę na igłę do wstrzykiwań (c). Następnie, trzymając strzykawkę igłą do góry, należy delikatnie popukać w ścianki strzykawki w celu przesunięcia pęcherzyków powietrza do szczytu strzykawki, a następnie naciskać tłok aż powietrze zostanie usunięte, a w strzykawce znajduje się jedynie roztwór leku Puregon (d). Jeżeli jest to konieczne, można dalej nacisnąć na tłok, aby odpowiednio dostosować podawaną objętość płynu.



Krok 2 – miejsce wykonania wstrzyknięcia

Najlepszym miejscem do wykonania wstrzyknięcia podskórnego jest brzuch w okolicy pępka (e), gdzie znajduje się dużo luźnej skóry i warstw tkanki tłuszczowej. Za każdym razem należy wstrzykiwać w inne miejsce.

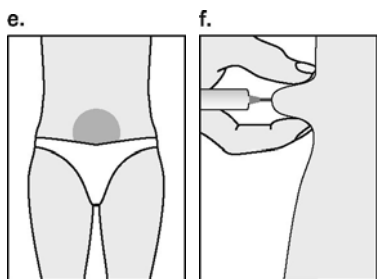
Możliwe jest wykonanie wstrzyknięcia w innych miejscach. Lekarz lub pielęgniarka doradzi, w których.

Krok 3 – przygotowanie miejsca wykonania wstrzyknięcia

Poklepanie miejsca wykonania wstrzyknięcia spowoduje stymulację zakończeń nerwowych i zmniejszy dyskomfort spowodowany wprowadzeniem igły. Ręce powinny być umyte, a miejsce wykonania wstrzyknięcia należy przetrzeć wacikiem ze środkiem odkażającym (na przykład 0,5% chloroheksydyną) aby usunąć bakterie znajdujące się na powierzchni skóry. Należy oczyścić okolicę na obszarze około 5 cm dokoła miejsca, przed wprowadzeniem igły i poczekać przynajmniej minutę do wyschnięcia środka odkażającego.

Krok 4 – wprowadzenie igły

Należy ująć w palce fałd skóry. Przy pomocy drugiej ręki należy wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni w stosunku do powierzchni skóry, patrz rycina (f).



Krok 5 – sprawdzenie właściwej pozycji igły

Jeżeli igła została wprowadzona prawidłowo, odciągnięcie tłoka strzykawki powinno być trudne. Krew pojawiająca się wewnątrz strzykawki po pociągnięciu tłoka świadczy, że koniec igły znajduje się w żyłę lub tętnicy. Jeżeli tak się zdarzy, należy wyciągnąć strzykawkę z igłą, przykryć miejsce wykonywania zabiegu gazikiem i ucisnąć; miejsce przestanie krwawić po około jednej do dwóch minut. Nie należy stosować roztworu, w którym znajduje się krew. Postępować ponownie jak opisano w *Kroku 1*, stosując nową igłę i strzykawkę oraz nową fiolkę leku Puregon.

Krok 6 – wstrzyknięcie roztworu

Tłok strzykawki należy wciskać **powoli** i równomiernie tak, aby roztwór został w odpowiedni sposób wstrzyknięty bez uszkodzenia okolicznych tkanek.

Krok 7 – usunięcie strzykawki

Po wykonaniu wstrzyknięcia strzykawkę należy szybko wyciągnąć, a miejsce wstrzyknięcia ucisnąć gazikiem nasączonym substancją odkażającą. Delikatny masaż tego miejsca – cały czas z uciskiem – pomaga rozprowadzić roztwór leku Puregon i zmniejszyć dyskomfort.

Pozostałą część roztworu należy wyrzucić.

Leku Puregon nie należy mieszać z żadnymi innymi lekami.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawiać się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku została pominięta, nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzeplin w układzie krążenia oraz zwiększenia masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywanie leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo nie dłużej niż przez 3 miesiące.

Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać fiolkę (fiolki) w opakowaniu zewnętrznym.

Zawartość fiołki należy zużyć natychmiast po przekłuciu gumowego korka.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie (EXP) oraz pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każda fiolka zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako folikulotropina (FSH), o stężeniu 225 j.m. zawartych w 0,5 ml wodnego roztworu na fiolkę.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina i polisorbat 20 w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych fiolkach. Opakowania zawierają 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E

Τηλ: + 30 210 98 97 300

cora.greece.gragcm@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

Schering-Plough

Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

information.medicale@spcorp.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673

+357 22866700

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"

Tel: + 370 5 2780247

msd_lietuva@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.

Tel: + 351 214 465 700

cllic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: + 421 (2) 58282010

msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: + 46 (0)77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: + +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 150 j.m./0,18 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon 150 j.m./0,18 ml, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli:

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jajników

- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi oraz moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub biegunka (patrz również punkt 4 Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowane w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon w celu uzyskania właściwej reakcji.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub gdy podejrzewa że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomagane rozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocytu (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie można oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować, przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz). Należy przestrzegać instrukcji obsługi pena. Nie należy używać wkładów, jeżeli roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Przy użyciu pena, wstrzyknięcia pod skórę (np. w dolną część brzucha) mogą być wykonane przez pacjentkę lub jej partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. Przy samodzielnym podaniu leku Puregon należy przestrzegać instrukcji podanej w końcowej części tej ulotki, aby podać lek Puregon prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort..

Pierwsze podanie powinno być wykonywane pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawić się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się lekarzem. Patrz również rozdział 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku została pominięta, nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia pominiętej.
→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzepin w układzie krążenia oraz zwiększenia masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywania przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo, nie dłużej niż przez 3 miesiące.

Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

Należy zapisać datę pierwszego użycia wkładu w miejscu zaznaczonym w instrukcji obsługi Puregon Pen.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP” lub na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Iglę należy wyrzucić natychmiast po wykonaniu wstrzyknięcia.

Nie mieszać zawartości wkładu z innymi lekami.

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każdy wkład zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako hormon folikulotropowy (FSH) o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina, polisorbata 20 i alkohol benzylowy w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych wkładach. Opakowanie zawiera 1 wkład.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 214 465 700
clic@merck.com

France

Schering-Plough
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@spcorp.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland**Slovenija**

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 300 j.m./0,36 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon może być stosowany w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli:

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jajników

- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi i moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub biegunka (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH stosowane w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon w celu uzyskania właściwej reakcji.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomagane rozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocyta (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie można oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować, przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz). Należy przestrzegać instrukcji obsługi pena. Nie należy używać wkładów, jeżeli roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Przy użyciu pena, wstrzyknięcia pod skórę (np. w dolną część brzucha) mogą być wykonane przez pacjentkę lub jej partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. Przy samodzielnym podaniu leku Puregon należy przestrzegać instrukcji podanej w końcowej części tej ulotki, aby podać lek Puregon prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort.

Pierwsze podanie powinno być wykonywane pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawić się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku została pominięta, nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami niepożądanej są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzepin w układzie krążenia oraz zwiększenia masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywania leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania

1. Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo, nie dłużej niż przez 3 miesiące.

Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu.

Należy zapisać datę pierwszego użycia wkładu w miejscu zaznaczonym w instrukcji obsługi Puregon Pen.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP” lub na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Iglę należy wyrzucić natychmiast po wykonaniu wstrzyknięcia.

Nie mieszać zawartości wkładu z innymi lekami.

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każdy wkład zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako hormon folikulotropowy (FSH) o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina, polisorbata 20 i alkohol benzylowy w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych wkładach. Opakowanie zawiera 1 wkład.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 214 465 700
clic@merck.com

France

România

Schering-Plough
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@spcorp.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 600 j.m./0,72 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli:

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jajników

- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi oraz moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub biegunka (patrz również punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowany w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomagane rozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocytu (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie można oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować, przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz). Należy przestrzegać instrukcji obsługi pena. Nie należy używać wkładów, jeżeli roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Przy użyciu pena, wstrzyknięcia pod skórę (np. w dolną część brzucha) mogą być wykonane przez pacjentkę lub jej partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. Przy samodzielnym podaniu leku Puregon należy przestrzegać instrukcji podanej w końcowej części tej ulotki, aby podać lek Puregon prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort.

Pierwsze podanie powinno być wykonywane pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawiać się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku została pominięta nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzepin w układzie krążenia oraz zwiększenie masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywania leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo, nie dłużej niż przez 3 miesiące. Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu. Należy zapisać datę pierwszego użycia wkładu w miejscu zaznaczonym w instrukcji obsługi Puregon Pen.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP” oraz na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Iglę należy wyrzucić natychmiast po wykonaniu wstrzyknięcia.

Nie mieszać zawartości wkładu z innymi lekami.

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każdy wkład zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako hormon folikulotropowy (FSH) o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina, polisorbata 20 i alkohol benzylowy w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych wkładach. Opakowanie zawiera 1 wkład.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 214 465 700
clic@merck.com

France

Schering-Plough
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@spcorp.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland**Slovenija**

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Puregon 900 j.m./1,08 ml roztwór do wstrzykiwań folitropina beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST PUREGON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Puregon 900 j.m./1,08 ml, roztwór do wstrzykiwań, zawiera folitropinę beta, hormon znany jako hormon folikulotropowy (FSH).

FSH należy do grupy gonadotropin, które odgrywają istotną rolę w płodności ludzi oraz w procesach reprodukcji. W organizmie kobiety FSH jest konieczny do wzrostu i rozwoju pęcherzyków w jajnikach. Pęcherzyki zawierają komórki jajowe. U mężczyzn, FSH konieczny jest do produkcji nasienia.

Lek Puregon znajduje zastosowanie w leczeniu niepłodności, w poniższych sytuacjach:

U kobiet

U kobiet, u których nie zachodzi owulacja oraz u tych, u których nie zaobserwowano reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Puregon można stosować w celu wywołania owulacji.

U kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu, włączając zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro* Fertilisation - IVF) oraz inne metody, lek Puregon stosuje się w celu wywołania rozwoju licznych pęcherzyków.

U mężczyzn

U mężczyzn, niepłodnych z powodu obniżonego stężenia hormonów, Puregon może być stosowany do stymulacji wytwarzania nasienia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PUREGON

Kiedy nie stosować leku Puregon

Jeśli;

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na folitropinę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Puregon (należy zapoznać się ze wszystkimi składnikami leku znajdującymi się w punkcie 6. Inne informacje)
- występuje guz jajnika, piersi, macicy, jąder lub mózgu (przysadka mózgowa lub podwzgórze)
- występują znaczne lub nieregularne krwawienia z pochwy, których przyczyna nie jest znana
- jajniki nie funkcjonują prawidłowo z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jajników

- występują torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie w wyniku zespołu policystycznych jajników (PCOS)
- występują wady rozwojowe narządów płciowych, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- występują włókniakomięśniaki macicy, które uniemożliwiają prawidłową ciążę
- mężczyzna jest bezpłodny z powodu stanu zwanego pierwotną niewydolnością jąder.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Puregon

Należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości reakcji uczuleniowych na niektóre antybiotyki (neomycynę i (lub) streptomycynę).

U kobiet:

Lekarz wykonuje w regularnych odstępach czasu badania kontrolujące efekty leczenia w celu umożliwienia odpowiedniego dostosowania dawki leku Puregon na każdy dzień. Lekarz może zalecić regularne badania ultrasonograficzne jajników, badania krwi oraz moczu. Ma to bardzo istotne znaczenie, ponieważ zbyt wysoka dawka FSH może prowadzić do wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, w przebiegu których jajniki są nadmiernie stymulowane. Stan ten nazywany jest hiperstymulacją jajników. W takiej sytuacji może wystąpić poważny obrzęk brzucha, ból brzucha, nudności lub biegunka (patrz również punkt 4. Możliwe działanie niepożądane).

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku występowania silnego bólu brzucha, również wówczas, gdy nastąpi to kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Jeśli w wyniku stosowania leku Puregon pacjentka zajdzie w ciążę, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży bliźniaczej lub mnogiej. Ciąża mnoga niesie zwiększone ryzyko zagrożenia zdrowia dla matki, jak i jej dzieci, w okresie okołoporodowym. Ponadto, ciąża mnoga i specyficzne cechy pacjentów poddających się leczeniu niepłodności (np. wiek kobiety, parametry nasienia) mogą zwiększać możliwość wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej (ciąża ektopowa) nieznacznie wzrasta u kobiet, u których jajowody są uszkodzone.

U kobiet poddawanych leczeniu niepłodności może występować nieznacznie większe ryzyko poronienia.

Podawanie leku Puregon, tak jak sama ciąża, może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Zakrzepica to formowanie się skrzepiny krwi w naczyniu krwionośnym, najczęściej w żyłach kończyn dolnych lub w płucach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, szczególnie:

- jeśli pacjentka wie, że występuje u niej zwiększone ryzyko zakrzepicy
- jeśli zakrzepica wystąpiła w przeszłości u pacjentki lub u członków jej najbliższej rodziny
- jeśli u pacjentki występuje otyłość znacznego stopnia.

U mężczyzn:

Podwyższone stężenie FSH we krwi świadczy o uszkodzeniu jąder. W takich przypadkach lek Puregon zazwyczaj nie jest skuteczny. W celu monitorowania leczenia, lekarz może zlecić wykonanie badania próbki nasienia po czterech do sześciu miesiącach od rozpoczęcia podawania leku.

Stosowanie innych leków

Jeżeli lek Puregon jest stosowany w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu, może dojść do nasilenia jego działania. Jeżeli został zastosowany agonista GnRH (stosowany w celu zapobiegania wczesnej owulacji), może być konieczne zastosowanie większych dawek leku Puregon w celu uzyskania właściwej reakcji.

→ Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie zaleca się stosowania leku Puregon gdy pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

W przypadku karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Puregon.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Puregon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ PUREGON

Zawsze Puregon należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie u kobiet

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę początkową leku należy zastosować. Dawka ta może zostać zmieniona w czasie dalszego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące schematu leczenia podano poniżej.

Istnieją znaczne różnice pomiędzy kobietami w reakcji jajników na FSH, co sprawia, że ustalenie jednakowego schematu leczenia dla wszystkich pacjentek nie jest możliwe. Aby ustalić właściwą dawkę, lekarz będzie śledził wzrost pęcherzyków w badaniu ultrasonograficznym, a także mierzyć stężenie estradiolu (żeńskiego hormonu płciowego) we krwi lub w moczu.

- *Kobiety, u których nie dochodzi do owulacji*
Dawka początkowa, ustalana jest przez lekarza prowadzącego. Dawkę tę stosuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji jajników, dobową dawkę zwiększa się następnie stopniowo, aż wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu wykażą odpowiednią reakcję. Następnie utrzymuje się dobową dawkę leku aż do momentu, w którym pojawi się pęcherzyk o odpowiednich wymiarach. Wystarcza do tego zwykle leczenie przez 7 do 14 dni. Następnie przerywa się stosowanie leku Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).
- *Programy wspomagane rozrodu, na przykład IVF*
Dawkę początkową ustala lekarz. Dawkę tę stosuje się przynajmniej przez cztery dni. Po tym okresie dawkę można dobrać w zależności od reakcji jajników. Gdy występuje właściwa liczba pęcherzyków o odpowiednich wymiarach, indukuje się końcową fazę dojrzewania pęcherzyków poprzez podanie hCG. Pobranie oocytu (jaja) wykonuje się 34-35 godzin później.

Dawkowanie u mężczyzn

Lek Puregon stosuje się zazwyczaj w dawce 450 j.m. na tydzień, przeważnie w trzech dawkach po 150 j.m. w skojarzeniu z innym hormonem (hCG), przez co najmniej 3 do 4 miesięcy. Po tym czasie można oczekiwać poprawy wytwarzania nasienia. Jeżeli jednak po tym okresie poprawa produkcji nasienia nie wystąpi, leczenie można kontynuować, przez co najmniej 18 miesięcy lub dłużej.

Jak wykonać wstrzyknięcie?

Puregon roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Puregon Pen (wstrzykiwacz). Należy przestrzegać instrukcji obsługi pena. Nie należy używać wkładów, jeżeli roztwór zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

Przy użyciu pena, wstrzyknięcia pod skórę (np. w dolną część brzucha) mogą być wykonane przez pacjentkę lub jej partnera. Lekarz poinstruuje jak i kiedy to wykonać. Przy samodzielnym podaniu leku Puregon należy przestrzegać instrukcji podanej w końcowej części tej ulotki, aby podać lek Puregon prawidłowo i zmniejszyć dyskomfort..

Pierwsze podanie powinno być wykonywane pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Puregon

Poinformować o tym lekarza.

Zbyt duża dawka leku Puregon może spowodować hiperstymulację jajników. Może objawiać się to bólem brzucha. Jeśli pojawi się ból brzucha należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz również punkt 4 dotyczący możliwych działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Puregon

Jeśli dawka leku została pominięta nie należy stosować podwójnej w celu jej uzupełnienia.

→ Należy skontaktować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U kobiet:

Powikłaniem związanym ze stosowaniem FSH jest niepożądana hiperstymulacja jajników. Stan ten może być bardzo poważny jednak ryzyko jego wystąpienia można zmniejszyć poprzez dokładne monitorowanie terapii lekiem Puregon. Lekarz zapewni odpowiednią opiekę. Pierwszymi objawami są: ból żołądka, nudności lub biegunka. W cięższych przypadkach może dojść do powiększenia jajników, nagromadzenia się płynu w brzuchu i (lub) klatce piersiowej, skrzeplin w układzie krążenia oraz zwiększenie masy ciała. → Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeżeli pacjentka zaobserwuje u siebie ból żołądka lub którykolwiek z objawów hiperstymulacji jajników, nawet wówczas, gdy objawy te wystąpią kilka dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Ból głowy
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak siniaki, ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz świąd)
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)
- Ból w obrębie miednicy
- Ból brzucha i (lub) wzdęcia

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 stosujących na 1000):

- Dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość)
- Biegunka, zaparcia lub dyskomfort w jamie brzusznej
- Powiększenie macicy
- Nudności
- Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka oraz świąd)
- Torbiele jajników oraz powiększenie jajników
- Skręt jajnika
- Krwawienie z pochwy

Rzadko (występujące u 1 do 10 stosujących na 10 000):

- Zakrzepy (mogą wystąpić również, gdy nie pojawi się niepożądana nadmierna stymulacja jajników)

U mężczyzn:

Często (występujące u 1 do 10 stosujących na 100):

- Trądzik

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie i ból)
- Ból głowy
- Wysypka
- Powiększenia piersi
- Torbiel jądra

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PUREGON

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Warunki przechowywania leku przez farmaceutę

Przechowywać w temperaturze 2 °C – 8 °C (w lodówce). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku przez pacjenta

Istnieją dwa sposoby przechowywania:

1. Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.
2. Przechowywać w temperaturze 25°C (temperatura pokojowa) lub poniżej, jednorazowo, nie dłużej niż przez 3 miesiące. Należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku poza lodówką.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym.

Lek można przechowywać przez maksymalnie 28 dni od przekłucia igłą gumowej części wkładu. Należy zapisać datę pierwszego użycia wkładu w miejscu zaznaczonym w instrukcji obsługi Puregon Pen.

Nie stosować leku Puregon po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP” lub na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Iglę należy wyrzucić natychmiast po wykonaniu wstrzyknięcia.

Nie mieszać zawartości wkładu z innymi lekami.

Nie należy napełniać ponownie pustych wkładów.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Puregon

- Każdy wkład zawiera substancję czynną folitropinę beta, hormon znany także jako hormon folikulotropowy (FSH) o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian, L-metionina, polisorbata 20 i alkohol benzylowy w wodzie do wstrzykiwań. Wartość pH może być dostosowana wodorotlenkiem sodu i (lub) kwasem solnym.

Jak wygląda lek Puregon i co zawiera opakowanie

Puregon roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) to klarowny i bezbarwny płyn. Dostępny jest w szklanych wkładach. Opakowanie zawiera 1 wkład.

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

Wytwórca

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlandia
- SP, Usine Saint Charles, 60590 Eragny sur Epte, Francja

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 214 465 700
clic@merck.com

France

Schering-Plough
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@spcorp.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland**Slovenija**

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

W korespondencji prosimy podać numer serii.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.