

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 50 IU/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 50 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 0,5 ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 100 IU/ml. Един флакон съдържа 5 микрограма протеин (специфичната *in vivo* биологична активност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин). Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гамети (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозирание при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременно определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1).

Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големина на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 приложения по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрение на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

За да се избегне болката при инжектиране и за да се намали изтичането на разтвор от мястото на инжектиране, Puregon трябва да се инжектира бавно подкожно или интрамускулно. Когато прилагането е подкожно местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Останалото неупотребено количество трябва да бъде изхвърлено. Подкожното приложение може да бъде осъществявано от самата пациентка или нейния партньор, след съответно инструктиране. Самостоятелното инжектиране на Puregon може да се извършва само от пациенти, които са добре мотивирани, съответно обучени и имат възможност за бърз контакт със специалист.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влаглищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомидин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

СОХС е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на СОХС са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на СОХС може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на СОХС са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със СОХС. Във връзка със СОХС се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирана репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколкратно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усили овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти). Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни. Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната

2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж

3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.

2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно или подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. След интрамускулно приложение на Puregon максималните концентрации на ФСХ са по-високи и се достигат по-рано при мъжете, отколкото при жените. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ. Няма съществени фармакокинетични различия между интрамускулно и подкожно приложение на Puregon. И при двата начина на приложение бионаличността е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon инжекционен разтвор, съдържа:

- Захароза
- Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Rugeon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в 3 ml флакон (стъкло тип I), със запушалка (от хлорбутилова гума).

Опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/017

EU/1/96/008/018

EU/1/96/008/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 75 IU/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 75 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 0,5 ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 150 IU/ml. Един флакон съдържа 7,5 микрограма протеин (специфичната *in vivo* биологична активност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин). Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременно определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1).

Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големина на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 приложения по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрение на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

За да се избегне болката при инжектиране и за да се намали изтичането на разтвор от мястото на инжектиране, Puregon трябва да се инжектира бавно подкожно или интрамускулно. Когато прилагането е подкожно местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Останалото неупотребено количество трябва да бъде изхвърлено. Подкожното приложение може да бъде осъществявано от самата пациентка или нейния партньор, след съответно инструктиране. Самостоятелното инжектиране на Puregon може да се извършва само от пациенти, които са добре мотивирани, съответно обучени и имат възможност за бърз контакт със специалист.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влагилищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомидин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

СОХС е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на СОХС са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на СОХС може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на СОХС са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със СОХС. Във връзка със СОХС се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирани репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколкратно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усили овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти).

Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни.

Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната
2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж
3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.
2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно или подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. След интрамускулно приложение на Puregon максималните концентрации на ФСХ са по-високи и се достигат по-рано при мъжете, отколкото при жените. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ. Няма съществени фармакокинетични различия между интрамускулно и подкожно приложение на Puregon. И при двата начина на приложение бионаличността е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon инжекционен разтвор, съдържа:
Захароза
Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Rugeon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време, не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в 3 ml флакон (стъкло тип I), със запушалка (от хлорбутилова гума).

Опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/020

EU/1/96/008/021

EU/1/96/008/022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 100 IU/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 100 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 0,5 ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 200 IU/ml. Един флакон съдържа 10 микрограма протеин (специфичната *in vivo* биологична активност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин). Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гамети (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременно определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1).

Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големина на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 приложения по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрение на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

За да се избегне болката при инжектиране и за да се намали изтичането на разтвор от мястото на инжектиране, Puregon трябва да се инжектира бавно подкожно или интрамускулно. Когато прилагането е подкожно местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Останалото неупотребено количество трябва да бъде изхвърлено. Подкожното приложение може да бъде осъществявано от самата пациентка или нейния партньор, след съответно инструктиране. Самостоятелното инжектиране на Puregon може да се извършва само от пациенти, които са добре мотивирани, съответно обучени и имат възможност за бърз контакт със специалист.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влаглищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомидин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

СОХС е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на СОХС са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на СОХС може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на СОХС са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със СОХС. Във връзка със СОХС се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистиран репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколккратно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усили овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти).

Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни.

Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната

2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж

3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.

2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно или подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. След интрамускулно приложение на Puregon максималните концентрации на ФСХ са по-високи и се достигат по-рано при мъжете, отколкото при жените. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ. Няма съществени фармакокинетични различия между интрамускулно и подкожно приложение на Puregon. И при двата начина на приложение бионаличността е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon инжекционен разтвор, съдържа:

- Захароза
- Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Rugeon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време, не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в 3 ml флакон (стъкло тип I), със запушалка (от хлорбутилова гума).

Опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/023

EU/1/96/008/024

EU/1/96/008/025

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 150 IU/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 150 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 0,5 ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 300 IU/ml. Един флакон съдържа 15 микрограма протеин (специфичната *in vivo* биологична активност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин). Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременно определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1).

Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големина на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 приложения по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрение на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

За да се избегне болката при инжектиране и за да се намали изтичането на разтвор от мястото на инжектиране, Puregon трябва да се инжектира бавно подкожно или интрамускулно. Когато прилагането е подкожно местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Останалото неупотребено количество трябва да бъде изхвърлено. Подкожното приложение може да бъде осъществявано от самата пациентка или нейния партньор, след съответно инструктиране. Самостоятелното инжектиране на Puregon може да се извършва само от пациенти, които са добре мотивирани, съответно обучени и имат възможност за бърз контакт със специалист.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влаглищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомидин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

СОХС е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на СОХС са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на СОХС може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на СОХС са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със СОХС. Във връзка със СОХС се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирани репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколкратно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усилва овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти). Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни. Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната
2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж
3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.
2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно или подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. След интрамускулно приложение на Puregon максималните концентрации на ФСХ са по-високи и се достигат по-рано при мъжете, отколкото при жените. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ. Няма съществени фармакокинетични различия между интрамускулно и подкожно приложение на Puregon. И при двата начина на приложение бионаличността е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon инжекционен разтвор, съдържа:

Захароза

Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Rugegon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време, не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в 3 ml флакон (стъкло тип I), със запушалка (от хлорбутилова гума).

Опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/026

EU/1/96/008/027

EU/1/96/008/028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 200 IU/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 200 IU рекомбинантен фоликуло стимулиращ хормон (ФСХ) в 0,5 ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 400 IU/ml. Един флакон съдържа 20 микрограма протеин (специфичната *in vivo* биологична активност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин). Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гамети (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозирание при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1).

Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големина на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 приложения по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрение на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

За да се избегне болката при инжектиране и за да се намали изтичането на разтвор от мястото на инжектиране, Puregon трябва да се инжектира бавно подкожно или интрамускулно. Когато прилагането е подкожно местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Останалото неупотребено количество трябва да бъде изхвърлено. Подкожното приложение може да бъде осъществявано от самата пациентка или нейния партньор, след съответно инструктиране. Самостоятелното инжектиране на Puregon може да се извършва само от пациенти, които са добре мотивирани, съответно обучени и имат възможност за бърз контакт със специалист.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влагилично кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомидин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (COHC)

COHC е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на COHC са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на COHC може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на COHC са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със COHC. Във връзка със COHC се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирана репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколккратно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усили овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти). Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни. Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната

2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж

3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.

2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно или подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. След интрамускулно приложение на Puregon максималните концентрации на ФСХ са по-високи и се достигат по-рано при мъжете, отколкото при жените. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ. Няма съществени фармакокинетични различия между интрамускулно и подкожно приложение на Puregon. И при двата начина на приложение бионаличността е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon инжекционен разтвор, съдържа:
Захароза
Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Rugeon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в 3 ml флакон (стъкло тип I), със запушалка (от хлорбутилова гума).

Опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/029

EU/1/96/008/030

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 225 IU/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 225 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 0,5 ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 450 IU/ml. Един флакон съдържа 22,5 микрограма протеин (специфичната *in vivo* биологична активност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин). Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гамети (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1).

Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големина на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 приложения по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрение на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

За да се избегне болката при инжектиране и за да се намали изтичането на разтвор от мястото на инжектиране, Puregon трябва да се инжектира бавно подкожно или интрамускулно. Когато прилагането е подкожно местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Останалото неупотребено количество трябва да бъде изхвърлено. Подкожното приложение може да бъде осъществявано от самата пациентка или нейния партньор, след съответно инструктиране. Самостоятелното инжектиране на Puregon може да се извършва само от пациенти, които са добре мотивирани, съответно обучени и имат възможност за бърз контакт със специалист.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влаглищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомидин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (COHC)

COHC е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на COHC са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на COHC може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на COHC са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със COHC. Във връзка със COHC се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирана репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколкратно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усилва овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти). Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни. Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната
2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж
3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.
2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукцията на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно или подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. След интрамускулно приложение на Puregon максималните концентрации на ФСХ са по-високи и се достигат по-рано при мъжете, отколкото при жените. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ. Няма съществени фармакокинетични различия между интрамускулно и подкожно приложение на Puregon. И при двата начина на приложение бионаличността е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon инжекционен разтвор, съдържа:
Захароза

Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Pugeon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време, не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в 3 ml флакон (стъкло тип I), със запушалка (от хлорбутилова гума).

Опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след перфорирането на гумената запушалка на флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/032

EU/1/96/008/033

EU/1/96/008/034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 150 IU/0,18 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон съдържа нетна обща доза от 150 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 0,18 ml воден разтвор. Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ) в концентрация от 833 IU/ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 83,3 микрограма протеин / ml (специфичната *in vivo* бионаличност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

В патрони, предназначени за употреба заедно с писалка за инжектиране.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гамети (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Когато се използва писалка за инжектиране, трябва да се вземе предвид фактът, че тя е прецизно устройство, което разпределя точно дозата, на която е настроено. Установено е, че с писалка количеството ФСХ ще бъде средно с 18% по-голямо, в сравнение с количеството, приложено с обикновена спринцовка. Това може да е от съществено значение при преминаването между писалка за инжектиране и стандартна спринцовка в един цикъл на лечение. Особено когато се преминава от спринцовка към писалка е възможно да се наложи лека корекция на дозата, за да се избегне прилагане на прекалено висока доза. Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1). Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големината на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 апликации по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи

поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрене на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen и трябва да се прилага подкожно. Местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Използвайки писалката, инжекцията Puregon може да бъде направена от пациентката, при условие че е получила подходящи инструкции от лекар.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влагалищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомицин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

СОХС е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на СОХС са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на СОХС може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на СОХС са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със СОХС. Във връзка със СОХС се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната

функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирана репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколккратно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усилва овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти). Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни. Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната
2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж
3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.
2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ.

При подкожно приложение на Puregon абсолютната бионаличност е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100 пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon 150 IU/0,18 ml инжекционен разтвор, съдържа:

Захароза

Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Бензилов алкохол

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Puregon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време, не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,18 ml разтвор в патрон от 1,5 ml (стъкло тип I), със сиво гумено бутало и алуминиева огъната капачка с гумена мембрана.

Опаковка от 1 патрон и 3 игли за употреба с Puregon Pen.

Патроните съдържат минимум 225 IU ФСХ активност в 0,270 ml воден разтвор, който е достатъчен за обща нетна доза от 150 IU.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Puregon 150 IU/0,18 ml инжекционен разтвор е предназначен за употреба заедно с Puregon Pen.

Инструкциите за употреба на писалката трябва да се следват внимателно.

Преди инжектиране трябва да се изкарат въздушните балончета от патрона (вижте инструкциите за употреба на писалката).

Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Puregon патроните не са предназначени да допуснат друг лекарствен продукт да се смесва в патроните.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/040

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 300 IU/0,36 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон съдържа нетна обща доза от 300 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 0,36 ml воден разтвор. Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ) в концентрация от 833 IU/ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 83,3 микрограма протеин / ml (специфичната *in vivo* бионаличност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

В патрони, предназначени за употреба заедно с писалка за инжектиране.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Когато се използва писалка за инжектиране, трябва да се вземе предвид фактът, че тя е прецизно устройство, което разпределя точно дозата, на която е настроено. Установено е, че с писалка количеството ФСХ ще бъде средно с 18% по-голямо, в сравнение с количеството, приложено с обикновена спринцовка. Това може да е от съществено значение при преминаването между писалка за инжектиране и стандартна спринцовка в един цикъл на лечение. Особено когато се преминава от спринцовка към писалка е възможно да се наложи лека корекция на дозата, за да се избегне прилагане на прекалено висока доза. Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1). Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големината на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 апликации по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи

поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрене на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen и трябва да се прилага подкожно. Местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Използвайки писалката, инжекцията Puregon може да бъде направена от пациентката, при условие че е получила подходящи инструкции от лекар.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влагалищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомицин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренокортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

COXS е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на COXS са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на COXS може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на COXS са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със COXS. Във връзка със COXS се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната

функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирана репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколнократно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усилва овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти). Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни. Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната

2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж

3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включват еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.

2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ.

При подкожно приложение на Puregon абсолютната бионаличност е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon 300 IU/0,36 ml инжекционен разтвор, съдържа:

Захароза

Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Бензилов алкохол

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Puregon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време, не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,36 ml разтвор в патрон от 1,5 ml (стъкло тип I), със сиво гумено бутало и алуминиева огъната капачка с гумена мембрана.

Опаковка от 1 патрон и 6 игли за употреба с Puregon Pen.

Патроните съдържат минимум 400 IU ФСХ активност в 0,480 ml воден разтвор, който е достатъчен за обща нетна доза от 300 IU.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Puregon 300 IU/0,36 ml инжекционен разтвор е предназначен за употреба заедно с Puregon Pen.

Инструкциите за употреба на писалката трябва да се следват внимателно.

Преди инжектиране трябва да се изкарат въздушните балончета от патрона (вижте инструкциите за употреба на писалката).

Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Puregon патроните не са предназначени да допуснат друг лекарствен продукт да се смесва в патроните.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Обединено кралство

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/038

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 600 IU/0,72 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон съдържа нетна обща доза от 600 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 0,72 ml воден разтвор. Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ) в концентрация от 833 IU/ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 83,3 микрограма протеин / ml (специфичната *in vivo* бионаличност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

В патрони, предназначени за употреба заедно с писалка за инжектиране.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гамети (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Когато се използва писалка за инжектиране, трябва да се вземе предвид фактът, че тя е прецизно устройство, което разпределя точно дозата, на която е настроено. Установено е, че с писалка количеството ФСХ ще бъде средно с 18% по-голямо, в сравнение с количеството, приложено с обикновена спринцовка. Това може да е от съществено значение при преминаването между писалка за инжектиране и стандартна спринцовка в един цикъл на лечение. Особено когато се преминава от спринцовка към писалка е възможно да се наложи лека корекция на дозата, за да се избегне прилагане на прекалено висока доза. Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1). Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големината на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 апликации по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи

поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрене на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen и трябва да се прилага подкожно. Местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Използвайки писалката, инжекцията Puregon може да бъде направена от пациентката, при условие че е получила подходящи инструкции от лекар.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влагалищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомицин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

СОХС е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на СОХС са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на СОХС може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на СОХС са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със СОХС. Във връзка със СОХС се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната

функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за **поддръжка на лутеалната фаза**.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирани репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколнократно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усилва овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти). Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни. Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната

2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж

3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.

2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ.

При подкожно приложение на Puregon абсолютната бионаличност е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon 600 IU/0,72 ml инжекционен разтвор, съдържа:

Захароза

Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Бензилов алкохол

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Puregon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

0,72 ml разтвор в патрон от 1,5 ml (стъкло тип I), със сиво гумено бутало и алуминиева огъната капачка с гумена мембрана.

Опаковка от 1 патрон и 6 игли за употреба с Puregon Pen.

Патроните съдържат минимум 700 IU ФСХ активност в 0,840 ml воден разтвор, който е достатъчен за обща нетна доза от 600 IU.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Puregon 600 IU/0,72 ml инжекционен разтвор е предназначен за употреба заедно с Puregon Pen.

Инструкциите за употреба на писалката трябва да се следват внимателно.

Преди инжектиране трябва да се изкарат въздушните балончета от патрона (вижте инструкциите за употреба на писалката).

Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Puregon патроните не са предназначени да допуснат друг лекарствен продукт да се смесва в патроните.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/039

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 900 IU/1,08 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон съдържа нетна обща доза от 900 IU рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в 1,08 ml воден разтвор. Инжекционният разтвор съдържа активното вещество фолитропин бета (follitropin beta), произведен чрез генно инженерство в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (ЯКХ) в концентрация от 833 IU/ml воден разтвор. Това съответства на количество в дозова единица от 83,3 микрограма протеин / ml (специфичната *in vivo* бионаличност се равнява приблизително на 10 000 IU ФСХ / mg протеин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен разтвор.

В патрони, предназначени за употреба заедно с писалка за инжектиране.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени:

Puregon е показан за лечение на женския инфертилитет при следните клинични състояния:

- Ановулация (включително синдром на поликистозните яйчници, СПКЯ) при жени, които не се влияят от лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за индуциране на развитието на множествени фоликули в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гамети (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)].

При възрастни мъже:

- Нарушена сперматогенеза в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Puregon трябва да бъде проведено под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие.

Първата инжекция с Puregon трябва да се осъществи под пряко медицинско наблюдение.

Дозировка

Дозиране при жени

Съществуват значителни интер- и интраиндивидуални вариации в чувствителността на яйчниците спрямо екзогенните гонадотропини. Затова не е възможно да се определи универсална доза. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, в зависимост от овариалния отговор. Той се определя посредством ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза.

Когато се използва писалка за инжектиране, трябва да се вземе предвид фактът, че тя е прецизно устройство, което разпределя точно дозата, на която е настроено. Установено е, че с писалка количеството ФСХ ще бъде средно с 18% по-голямо, в сравнение с количеството, приложено с обикновена спринцовка. Това може да е от съществено значение при преминаването между писалка за инжектиране и стандартна спринцовка в един цикъл на лечение. Особено когато се преминава от спринцовка към писалка е възможно да се наложи лека корекция на дозата, за да се избегне прилагане на прекалено висока доза. Въз основа на резултатите от сравнителни клинични проучвания се счита за по-целесъобразно да се приложи Puregon в обща доза, която е по-ниска от дозата на ФСХ в урината, за по-кратък период на лечение, не само за да се оптимизира фоликулното развитие, но и да се намали риска от нежелана овариална хиперстимулация (вж. точка 5.1). Клиничният опит с Puregon е базиран на до три цикъла на лечение при двете индикации. Обобщеният опит от IVF показва, че успеваемостта е постоянна при първите четири опита, след което постепенно се понижава.

- Ановулация

Препоръчва се секвенциална схема на дозиране, като се започне с дневна доза от 50 IU Puregon. Тази начална доза се прилага в продължение на седем дни. Ако не се установи овариален отговор, дозата започва постепенно да се повишава, докато фоликулното нарастване и/или плазмените нива на естрадиол не покажат, че е настъпило адекватно фармакодинамично повлияване. Ежедневното увеличение на естрадиоловите нива с 40-100% се счита за оптимално. След достигане на необходимата дневна доза тя остава постоянна до достигане на предовулаторно състояние. То настъпва, когато са налице ехографски данни за наличие на доминантен фоликул с диаметър най-малко 18 mm и/или когато плазмените нива на естрадиол достигнат 300-900 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l). Обикновено за достигането на това състояние е достатъчно лечението да продължи от 7 до 14 дни. Прилагането на Puregon тогава се преустановява и се индуцира овулация посредством прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ). Ако броят на фоликулите е твърде голям или нивата на естрадиол се повишат твърде бързо, т.е. повече от двукратно дневно увеличение в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде понижена.

Тъй като големината на фоликулите над 14 mm е достатъчна за възникване на бременност, наличието на множество предовулаторни фоликули с големина над 14 mm повишава риска от многоплодна бременност. За да се избегне този риск, прилагането на чХГ трябва да бъде отменено и настъпването на бременност - предотвратено.

- Контролирана овариална хиперстимулация в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция

Прилагат се различни протоколи на стимулация. Препоръчва се прилагане на начална доза от 100-225 IU поне през първите четири дни. След това дозата се адаптира спрямо индивидуалния овариален отговор. Клиничните проучвания показват, че най-често е необходима поддържаща доза от 75-375 IU дневно за 6-12 дни, макар че може да е необходимо лечението да продължи и по-дълго.

Puregon може да бъде приложен самостоятелно или в комбинация с GnRH агонист или антагонист, за да се предотврати настъпването на преждевременна лутеинизация. Когато се използва GnRH агонист, за постигането на адекватен фоликулен отговор обикновено е необходима по-висока обща доза Puregon.

Овариалният отговор се проследява посредством ултразвукова оценка. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Когато ултразвуковата оценка покаже наличие на поне три фоликула с размер 16-20 mm и е налице задоволително повишение в нивата на естрадиол (плазмени нива 300-400 пикограма/ml (1 000-1 300 pmol/l) за всеки фоликул с диаметър, по-голям от 18 mm), за да се индуцира крайната фаза от узряването на фоликулите, се прилага чХГ. Аспирацията на овоцитите се осъществява 34-35 часа след това.

Дозиране при мъже

Puregon трябва да се прилага в доза 450 IU седмично, за предпочитане разпределени в 3 апликации по 150 IU, едновременно с чХГ. Лечението с Puregon и чХГ трябва да продължи

поне 3 до 4 месеца, преди да може да се очаква подобрене на сперматогенезата. За да се оцени отговора, се препоръчва изследване на спермата 4 до 6 месеца след началото на лечението. Ако след този период все още няма ефективен отговор, комбинираното лечение може да продължи; събраният клиничен опит показва, че може да е необходимо лечението да продължи 18 месеца и повече, преди да е налице сперматогенеза.

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при педиатричната популация.

Начин на приложение

Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen и трябва да се прилага подкожно. Местата на инжектиране трябва да се редуват, за да се избегне развитието на липоатрофия. Използвайки писалката, инжекцията Puregon може да бъде направена от пациентката, при условие че е получила подходящи инструкции от лекар.

4.3 Противопоказания

За мъже и жени

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, тестисите, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Първична недостатъчност на половите жлези.

Допълнително за жени

- Влагалищно кървене с неустановен произход.
- Овариални кисти или уголемени яйчници, което не е свързано със синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременността.
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност към антибиотик

- Puregon може да съдържа следи от стрептомицин и/или неомицин. Тези антибиотици могат да причинят реакции на свръхчувствителност при предразположени пациенти.

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

- Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренокортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо лечение.

При жени

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

СОХС е медицински случай, различен от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на СОХС са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на СОХС може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на СОХС са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия, асоциирана със СОХС. Във връзка със СОХС се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната

функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

СОХС може да се дължи на прилагането на човешки хорионгонадотропин (чХГ) и на бременност (наличие на ендогенен чХГ). Ранният СОХС обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на чХГ и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният СОХС възниква повече от 10 дни след прилагането на чХГ като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на СОХС, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на чХГ.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на СОХС в резултат на лечението с Puregon. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на СОХС.

За да се намали рискът от СОХС, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвукова оценка на развитието на фоликулите. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция е налице повишен риск от СОХС, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на чХГ да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на СОХС:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на чХГ и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза чХГ по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU чХГ или 250 микрограма рекомбинантен чХГ (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на чХГ за поддръжка на лутеалната фаза.

Ако се развие СОХС, трябва се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Puregon, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Многоплодната бременност, особено от висок клас, носи повишен риск от неблагоприятен изход както за майката (усложнения на бременността и раждането), така и за децата (ниско тегло при раждане) в перинаталния период. При жени с ановулация, подложени на стимулация на овулацията, наблюдението на развитието на фоликулите посредством трансвагинална ехография може да допринесе за решението дали да се продължи или да се преустанови цикълът, за да се намали рискът от многоплодна бременност. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодна бременност, преди започване на лечението.

При жените, подложени на процедури за асистирана репродуктивни технологии (АРТ), рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони. Когато се прилага в цикъл за стимулация на овулацията, подходящото коригиране на дозата на ФСХ ще предотврати развитието на множество фоликули.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на АРТ е налице повишена честота на ектопични бременности. Ето защо от особено значение е ранното ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна.

Спонтанен аборт

При жени, подложени на техники на асистирана репродукция, честотата на загуба на бременността е по-висока от тази при общата популация.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Puregon. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във венозни или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини, включително с Puregon, може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин, включително Puregon, трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанни бременности. Смята се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодни бременности.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Puregon. Овариалната торзия може да се дължи на други рискови фактори като например СОХС, бременност, предишна операция на корема, анамнеза за овариална торзия, предходна или настояща овариална киста и поликистозни яйчници. Увреждането на яйчника, поради понижен приток на кръв може да се ограничи чрез ранно диагностициране и незабавна деторзия.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и малигнени, при жени, неколнократно подложени на лечение на стерилитет. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при нефертилни жени.

Други заболявания

Необходимо е да се направи оценка и на заболяванията, при които бременността е противопоказана, преди да се започне лечението с Puregon.

При мъже

Първична тестикулна недостатъчност

Повишените ендогенни нива на ФСХ при мъжете са индикатор за първична тестикулна недостатъчност. Такива пациенти не могат да се повлияят от комбинираното лечение с Puregon и чХГ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на Puregon и кломифенов цитрат може да усилва овариалния отговор. След предварително подтискане на хипофизната функция чрез агонисти на GnRH, най-вероятно ще бъде необходима по-висока доза Puregon за достигане на адекватен фоликулен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Puregon се използва при лечение на жени, подложени на овариална стимулация или контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. При мъже Puregon се използва при лечение на недостатъчна сперматогенеза, поради хипогонадотропен хипогонадизъм. За дозировка и начин на приложение вижте точка 4.2.

Бременност

Puregon не е показан за употреба по време на бременност. В случай на неволна употреба по време на бременност клиничните данни не са достатъчни за изключване на тератогенен ефект от рекомбинантен ФСХ. Въпреки това до този момент не е установен особен малформативен ефект. Не е наблюдаван тератогенен ефект при опити с животни.

Кърмене

Няма налични данни от клинични проучвания или проучвания с животни за екскретирането на фолитропин бета в кърмата. Малко вероятно е фолитропин бета да се излъчва в човешката кърма, поради неговото високо молекулно тегло. Ако фолитропин бета се екскретира в кърмата, той би се разградил в стомашно-чревния тракт на детето. Фолитропин бета може да повлияе продукцията на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Puregon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Подкожното или интрамускулното прилагане на Puregon в клиничната практика може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (3% от всички лекувани пациенти). Повечето от тези локални реакции се проявяват много леко и са бързопреходни. Генерализирани реакции на свръхчувствителност се наблюдават нечесто (приблизително 0,2% от всички пациенти, лекувани с фолитропин бета).

При лечение на жени:

При приблизително 4% от жените, лекувани с фолитропин бета в клинични проучвания, се съобщават признаци и симптоми, свързани със синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС) (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с този синдром, включват болка в областта на таза и/или приток на кръв, болка в корема и/или подуване, оплаквания, свързани с гърдите и уголемяване на яйчниците.

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при жени, по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Подуване в коремната област Болка в корема
	Нечести	Дискомфорт в корема Запек Диария Гадене

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС Болка в областта на таза
	Нечести	Оплаквания, свързани с гърдите ¹ Метрорагия Овариална киста Уголемяване на яйчниците Овариална торзия Уголемяване на матката Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²
	Нечести	Генерализирана реакция на свръхчувствителност ³

1. Оплакванията, свързани с гърдите, включват чувствителност, болка и/или уголемяване и болка в зърната
2. Локалните реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядания, болка, зачервяване, оток и сърбеж
3. Генерализираната реакция на свръхчувствителност включва еритема, уртикария, обрив и пруритус

Освен това са докладвани ектопична бременност, спонтанен аборт и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с АРТ или последваща бременност.

В редки случаи с лечението с фолитропин бета/чХГ, както и с други гонадотропини, се свързва тромбоемболията.

При лечение на мъже:

Таблицата по-долу съдържа списък на нежеланите реакции при фолитропин бета, докладвани в клинични изпитвания при мъже (30 лекувани пациенти), по системо-органен клас и честота; чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Системо-органен клас	Честота ¹	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Акне Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Епидидимна киста Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране ²

1. Нежеланите реакции, които са докладвани само веднъж, са класифицирани като чести, тъй като едно съобщение покачва честотата над 1%.
2. Локални реакции на мястото на инжектиране включват уплътняване и болка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за остра токсичност на Puregon при хора, но проучванията при животни показват, че острата токсичност на Puregon и гонадотропин от урина е много ниска. Прилагането на много високи дози ФСХ може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини; АТС код: G03GA06.

Puregon съдържа рекомбинантен ФСХ. Той се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология като се използва клетъчна култура от овоцити на китайски хамстери, които са трансфектирани с човешки гени за синтез на ФСХ субединици. Първичната последователност на аминокиселините е идентична с тази на човешкия ФСХ. Известно е, че съществуват само леки различия в структурата на въглехидратната верига.

Механизъм на действие

ФСХ е незаменим за нормалния растеж и узряване на фоликулите, както и за стероидната синтеза в гонадите. При жените нивото на ФСХ е определящ фактор за началото и продължителността на развитие на фоликулите, следователно е показателно за броя на узрелите фоликули и за срока на достигане на това узряване. Поради това Puregon може да се прилага за стимулиране на фоликулното развитие и продукцията на стероиди в определени случаи на нарушена гонадна функция. Освен това Puregon може да се прилага за стимулиране на множество фоликулно развитие в рамките на медицинските програми за асистирана репродукция [т.е. оплождане *in vitro*/ембриотрансфер (IVF/ET), интрафалопиев трансфер на гаметите (ИФТГ) и интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ИЦИС)]. Най-често лечението с Puregon се последва от прилагане на чХГ за индуциране на крайната фаза от узряването на фоликулите, възстановяването на мейозата и руптурата на фоликула.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания, сравняващи рекомбинантен ФСХ (фолитропин бета) и ФСХ от урина, за контролирана овариална стимулация при жени, участващи в програма за асистирана репродуктивна технология (АРТ) и за индукция на овулацията (вж. таблици 1 и 2 по-долу), Puregon е бил по-мошен от ФСХ от урина с оглед на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за постигане на фоликулно узряване.

По отношение на контролираната овариална стимулация, Puregon е довел до по-голям брой на аспирираните овоцити при по-ниска обща доза и по-кратък период на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 1: Резултати от проучване 37608 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при контролирана овариална стимулация).

	Puregon (n = 546)	ФСХ от урина (n = 361)
Среден брой аспирирани овоцити	10,84*	8,95
Средна обща доза (брой ампули 75 IU)	28,5*	31,8
Средна продължителност на ФСХ стимулацията (дни)	10,7*	11,3

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

По отношение на индукцията на овулацията, Puregon е довел до по-ниска медиана на общата доза и по-кратка медиана на продължителността на лечение в сравнение с тези на ФСХ от урина.

Таблица 2: Резултати от проучване 37609 (рандомизирано, клинично проучване със сравняване на групите, сравняващо безопасността и ефикасността на Puregon и ФСХ от урина при индукция на овулацията).

	Puregon (n = 105)	ФСХ от урина (n = 66)
Среден брой фоликули ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Медиана на общата доза (IU) ^a	750*	1 035
Медиана на продължителността на лечение (дни) ^a	10,0*	13,0

* Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

^a При жените с индуцирана овулация (Puregon, n = 76; ФСХ от урина, n = 42).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на Puregon, максимални концентрации на ФСХ се достигат за около 12 часа. Поради забавената резорбция на лекарствения продукт в мястото на инжектиране и продължителността на полуживот от около 40 часа (в диапазон от 12 - 70 часа) нивата на ФСХ остават повишени за 24-48 часа. Поради относително дългия период на полуживот, повторното приложение на същата доза ще доведе до достигане на плазмени концентрации на ФСХ, които са приблизително 1,5-2,5 пъти по-високи, отколкото след еднократно приложение на дневната доза. Това повишение позволява достигането на терапевтични концентрации на ФСХ.

При подкожно приложение на Puregon абсолютната бионаличност е приблизително 77%.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Биохимично рекомбинантният ФСХ е твърде сходен с човешкия ФСХ в урината и се разпределя, метаболизира и екскретира по същия начин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на еднократна доза Puregon при плъхове не индуцира съществени токсикологични ефекти. При проучвания с многократно прилагане при плъхове (за две седмици) и кучета (за 13 седмици) в дози до 100-пъти по-високи от максималната доза при хора, Puregon не индуцира съществени токсикологични ефекти. Тестът на Ames и тестът за *in vitro* хромозомни аберации върху човешки лимфоцити показват, че Puregon не оказва мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Puregon 900 IU/1,08 ml инжекционен разтвор, съдържа:

Захароза

Натриев цитрат

L-метионин

Полисорбат 20

Бензилов алкохол

Вода за инжекции.

За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

За удобство на пациента, Puregon може да се съхранява при температура до 25°C еднократно за определен период от време, не по-дълъг от 3 месеца.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

1,08 ml разтвор в патрон от 1,5 ml (стъкло тип I), със сиво гумено бутало и алуминиева огъната капачка с гумена мембрана.

Опаковка от 1 патрон и 9 игли за употреба с Puregon Pen.

Патроните съдържат минимум 1 025 IU ФСХ активност в 1,230 ml воден разтвор, който е достатъчен за обща нетна доза от 900 IU.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте съдържанието на флакона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Puregon 900 IU/1,08 ml инжекционен разтвор е предназначен за употреба заедно с Puregon Pen.

Инструкциите за употреба на писалката трябва да се следват внимателно.

Преди инжектиране трябва да се изкарат въздушните балончета от патрона (вижте инструкциите за употреба на писалката).

Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Puregon патроните не са предназначени да допуснат друг лекарствен продукт да се смесва в патроните.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Обединено кралство

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/041

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 1996 г.

Дата на последно подновяване 03 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

N.V. Organon
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss
Veersemeer 4, 5347 JN Oss
Нидерландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Puregon инжекционен разтвор във флакони 50 IU/0,5 ml, 75 IU/0,5 ml, 100 IU/0,5 ml, 150 IU/0,5 ml, 200 IU/0,5 ml, 225 IU/0,5 ml:

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Veersemeer 4, 5347 JN Oss
Нидерландия

Puregon инжекционен разтвор във патрони 150 IU/0,18 ml, 300 IU/0,36 ml, 600 IU/0,72 ml, 900 IU/1,08 ml

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 50 IU/0,5 ml 1 флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 50 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 50 IU (100 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон, съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/017

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 50 IU/0,5 ml 5 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 50 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 50 IU (100 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
5 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява
2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 50 IU/0,5 ml 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 50 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 50 IU (100 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

10 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява
2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/019

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ФЛАКОНА Puregon 50 IU/0,5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 50 IU/0,5 ml инжекция
фолитропин бета

i.m./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 75 IU/0,5 ml 1 флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 75 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 75 IU (150 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон, съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява
2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 75 IU/0,5 ml 5 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 75 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 75 IU (150 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
5 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява
2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/021

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 75 IU/0,5 ml 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 75 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 75 IU (150 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

10 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ФЛАКОНА Puregon 75 IU/0,5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 75 IU/0,5 ml инжекция
фолитропин бета

i.m./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 100 IU/0,5 ml 1 флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 100 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 100 IU (200 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон, съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/023

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 100 IU/0,5 ml 5 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 100 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 100 IU (200 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
5 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 100 IU/0,5 ml 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 100 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 100 IU (200 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

10 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ФЛАКОНА Puregon 100 IU/0,5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 100 IU/0,5 ml инжекция
фолитропин бета

i.m./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 150 IU/0,5 ml 1 флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 150 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 150 IU (300 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон, съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 150 IU/0,5 ml 5 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 150 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 150 IU (300 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
5 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 150 IU/0,5 ml 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 150 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 150 IU (300 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

10 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/028

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ФЛАКОНА Puregon 150 IU/0,5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 150 IU/0,5 ml инжекция
фолитропин бета

i.m./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 200 IU/0,5 ml 1 флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 200 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 200 IU (400 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон, съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/029

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 200 IU/0,5 ml 5 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 200 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 200 IU (400 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
5 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/030

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 200 IU/0,5 ml 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 200 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВ(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 200 IU (400 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

10 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/031

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ФЛАКОНА Puregon 200 IU/0,5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 200 IU/0,5 ml инжекция
фолитропин бета

i.m./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 225 IU/0,5 ml 1 флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 225 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 225 IU (450 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон, съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/032

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 225 IU/0,5 ml 5 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 225 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 225 IU (450 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
5 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение
Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/033

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 225 IU/0,5 ml 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 225 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 0,5 ml фолитропин бета, което съответства на:
рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 225 IU (450 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за
инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

10 флакона, всеки съдържащ 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) и подкожно (s.c.) приложение

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след перфорирането на гумената
запушалка.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/034

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ФЛАКОНА Puregon 225 IU/0,5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 225 IU/0,5 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

i.m./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 150 IU/0,18 ml 1 патрон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 150 IU/0,18 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

225 IU рекомбинантна ФСХ активност/0,270 ml
Нетно съдържание 150 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин, полисорбат 20 и бензилов алкохол във вода за инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 патрон
1 опаковка с 3 игли за писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно (s.c.) приложение
За употреба само с Puregon Pen.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/040

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ПАТРОНА Puregon 150 IU/0,18 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 150 IU/0,18 ml инжекция
фолитропин бета

(s.c.)

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,270 ml

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 300 IU/0,36 ml 1 патрон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 300 IU/0,36 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

400 IU рекомбинантна ФСХ активност/0,480 ml
Нетно съдържание 300 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин, полисорбат 20 и бензилов алкохол във вода за инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 патрон

2 опаковки с 3 игли за писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно (s.c.) приложение
За употреба само с Puregon Pen.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/038

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ПАТРОНА Puregon 300 IU/0,36 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 300 IU/0,36 ml инжекция
фолитропин бета

(s.c.)

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,480 ml

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 600 IU/0,72 ml 1 патрон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 600 IU/0,72 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

700 IU рекомбинантна ФСХ активност/0,840 ml
Нетно съдържание 600 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин, полисорбат 20 и бензилов алкохол във вода за инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 патрон

2 опаковки с 3 игли за писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно (s.c.) приложение
За употреба само с Puregon Pen.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/039

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ПАТРОНА Puregon 600 IU/0,72 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 600 IU/0,72 ml инжекция
фолитропин бета

(s.c.)

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,840 ml

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА Puregon 900 IU/1,08 ml 1 патрон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Puregon 900 IU/1,08 ml инжекционен разтвор
фолитропин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 025 IU рекомбинантна ФСХ активност/1,230 ml
Нетно съдържание 900 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, L-метионин, полисорбат 20 и бензилов алкохол във вода за инжекции; натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на pH.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 патрон

3 опаковки с 3 игли за писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно (s.c.) приложение
За употреба само с Puregon Pen.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение при фармацевта**

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
 2. Да се съхранява до 25°C еднократно за период от време не повече от 3 месеца.
- Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/008/041

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ПАТРОНА Puregon 900 IU/1,08 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Puregon 900 IU/1,08 ml инжекция
фолитропин бета

(s.c.)

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 230 ml

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme Limited

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Puregon 50 IU/0,5 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен още като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).

- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гръдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”)

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COXS)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).
- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза

от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите

Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Инжекциите се поставят бавно мускулно (например в седалищния мускул, бедрото или мишницата) или подкожно (например в долната част на корема).

Когато инжекцията се поставя мускулно, инжектирането трябва да се извършва само от лекар или медицинска сестра.

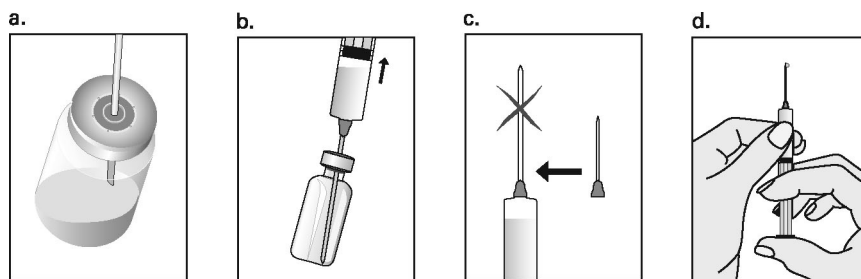
Когато инжекцията се поставя подкожно, в някои случаи инжектирането може да се извърши от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите за употреба в следващия раздел, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт.

Инструкции за употреба

Стъпка 1 – Подготовка на спринцовката

При приложението на Puregon трябва да използвате спринцовки и игли за еднократна употреба. Обемът на спринцовката трябва да е достатъчно малък, за да позволи максимално точно дозиране на Puregon.

Puregon инжекционен разтвор се доставя в стъклен флакон. Не използвайте разтвора, ако той съдържа неразтворени частици или не е бистър. Най-напред трябва да отстраните капачката на флакона. Сложете игла на спринцовката и прободете гумената запушалка на флакона (а.). Изтеглете разтвора в спринцовката (б.) и след изваждането ѝ от флакона заменете иглата с друга стерилна игла за инжектиране (с.). След това хванете спринцовката в положение с иглата нагоре и леко потупайте по резервоара. Ако има въздушни мехурчета, така те ще се придвижат нагоре; след това натиснете буталото докато тези мехурчета бъдат отстранени от спринцовката, а в нея остане само разтворът Puregon (д.). Ако е необходимо, буталото може да бъде натиснато допълнително, за да се нагласи количеството на разтвора, което ще бъде инжектирано.



Стъпка 2 – Място на инжектиране

Най-подходящото място за подкожно инжектиране е в долната част на корема около пъпа (е.), където има голяма кожна гънка и много подкожна мастна тъкан. Мястото на всяка следваща инжекция трябва леко да се променя всеки път.

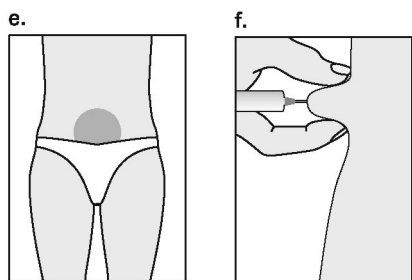
Възможно е инжектирането да се прави и на други места. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви информират за това.

Стъпка 3 – Подготовка на мястото

Няколко леки потупвания по мястото на инжектиране ще стимулират малките нервни окончания в кожата и ще намалят болката от убождането на иглата. Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране с дезинфектант (например хлорхексидин 0,5 %), за да се отстранят повърхностните бактерии. Почистете кожата в радиус от 5 сантиметра около мястото на инжектиране, като оставите дезинфектанта да изсъхне поне 1 минута, преди да инжектирате.

Стъпка 4 – Въвеждане на иглата

Стиснете малка кожна гънка. С другата ръка вкарайте иглата под ъгъл 90 градуса спрямо повърхността на кожата, както е показано на картинката (f.).



Стъпка 5 – Проверка на правилното положение на иглата

Ако положението на иглата е правилно, издърпването на буталото назад ще бъде затруднено. Ако в спринцовката се засмуче обратно кръв, това означава, че иглата е попаднала във венозен или артериален съд. Ако това се случи, извадете спринцовката, покрийте мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант, и притиснете; кръвенето ще престане след минута или две. Не използвайте повече този разтвор. Започнете отново от *стъпка 1*, използвайки нова игла и спринцовка и нов флакон с Puregon.

Стъпка 6 – Инжектиране на разтвора

Прилагайте **бавен** и постоянен натиск върху буталото, за да може разтворът да бъде правилно инжектиран, без да се наранят кожните тъкани.

Стъпка 7 – Отстраняване на спринцовката

Извадете спринцовката бързо и притиснете мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант. Без да махате тампона, масажирайте леко мястото на инжектиране, това ще спомогне за разнасянето на разтвора Puregon и ще облекчи дискомфорта от инжектирането.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.
Не смесвайте Puregon с други лекарствени продукти.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно.
Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (COXS). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.
→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Piregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите

- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след пробиването на гумената запушалка.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки флакон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество 50 IU в 0,5 ml воден разтвор за флакон.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за инжекции. За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени флакони. Той е наличен в опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214 465700
cllic@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

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
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 75 IU/0,5 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен още като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).

- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гръдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COXS)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).
- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза

от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите?

Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Инжекциите се поставят бавно мускулно (например в седалищния мускул, бедрото или мишницата) или подкожно (например в долната част на корема).

Когато инжекцията се поставя мускулно, инжектирането трябва да се извършва само от лекар или медицинска сестра.

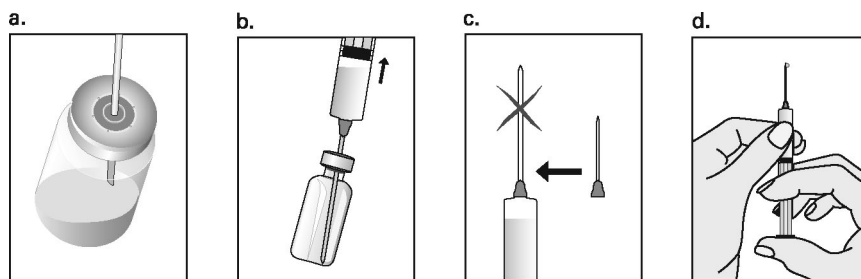
Когато инжекцията се поставя подкожно, в някои случаи инжектирането може да се извърши от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите за употреба в следващия раздел, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт.

Инструкции за употреба

Стъпка 1 – Подготовка на спринцовката

При приложението на Puregon трябва да използвате спринцовки и игли за еднократна употреба. Обемът на спринцовката трябва да е достатъчно малък, за да позволи максимално точно дозиране на Puregon.

Puregon инжекционен разтвор се доставя в стъклен флакон. Не използвайте разтвора, ако той съдържа неразтворени частици или не е бистър. Най-напред трябва да отстраните капачката на флакона. Сложете игла на спринцовката и прободете гумената запушалка на флакона (а.). Изтеглете разтвора в спринцовката (б.) и след изваждането ѝ от флакона заменете иглата с друга стерилна игла за инжектиране (с.). След това хванете спринцовката в положение с иглата нагоре и леко потупайте по резервоара. Ако има въздушни мехурчета, така те ще се придвижат нагоре; след това натиснете буталото докато тези мехурчета бъдат отстранени от спринцовката, а в нея остане само разтворът Puregon (д.). Ако е необходимо, буталото може да бъде натиснато допълнително, за да се нагласи количеството на разтвора, което ще бъде инжектирано.



Стъпка 2 – Място на инжектиране

Най-подходящото място за подкожно инжектиране е в долната част на корема около пъпа (е.), където има голяма кожна гънка и много подкожна мастна тъкан. Мястото на всяка следваща инжекция трябва леко да се променя всеки път.

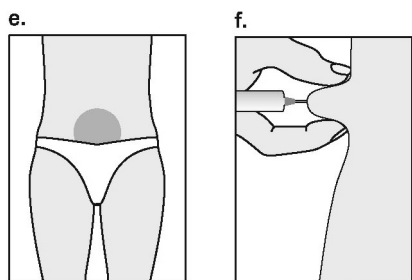
Възможно е инжектирането да се прави и на други места. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви информират за това.

Стъпка 3 – Подготовка на мястото

Няколко леки потупвания по мястото на инжектиране ще стимулират малките нервни окончания в кожата и ще намалят болката от убождането на иглата. Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране с дезинфектант (например хлорхексидин 0,5 %), за да се отстранят повърхностните бактерии. Почистете кожата в радиус от 5 сантиметра около мястото на инжектиране, като оставите дезинфектанта да изсъхне поне 1 минута, преди да инжектирате.

Стъпка 4 – Въвеждане на иглата

Стиснете малка кожна гънка. С другата ръка вкарайте иглата под ъгъл 90 градуса спрямо повърхността на кожата, както е показано на картинката (f.).



Стъпка 5 – Проверка на правилното положение на иглата

Ако положението на иглата е правилно, издърпването на буталото назад ще бъде затруднено. Ако в спринцовката се засмуче обратно кръв, това означава, че иглата е попаднала във венозен или артериален съд. Ако това се случи, извадете спринцовката, покрийте мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант, и притиснете; кръвенето ще престане след минута или две. Не използвайте повече този разтвор. Започнете отново от *стъпка 1*, използвайки нова игла и спринцовка и нов флакон с Puregon.

Стъпка 6 – Инжектиране на разтвора

Прилагайте **бавен** и постоянен натиск върху буталото, за да може разтворът да бъде правилно инжектиран, без да се наранят кожните тъкани.

Стъпка 7 – Отстраняване на спринцовката

Извадете спринцовката бързо и притиснете мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант. Без да махате тампона, масажирайте леко мястото на инжектиране, това ще спомогне за разнасянето на разтвора Puregon и ще облекчи дискомфорта от инжектирането.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Не смесвайте Puregon с други лекарствени продукти.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно.

Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (COXS). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Piregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите

- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след пробиването на гумената запушалка.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки флакон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество 75 IU в 0,5 ml воден разтвор за флакон.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за инжекции. За корекция на pH може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени флакони. Той е наличен в опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214 465700
clie@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

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
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 100 IU/0,5 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен още като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).

- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гръдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COHC)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).
- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза

от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите?

Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Инжекциите се поставят бавно мускулно (например в седалищния мускул, бедрото или мишницата) или подкожно (например в долната част на корема).

Когато инжекцията се поставя мускулно, инжектирането трябва да се извършва само от лекар или медицинска сестра.

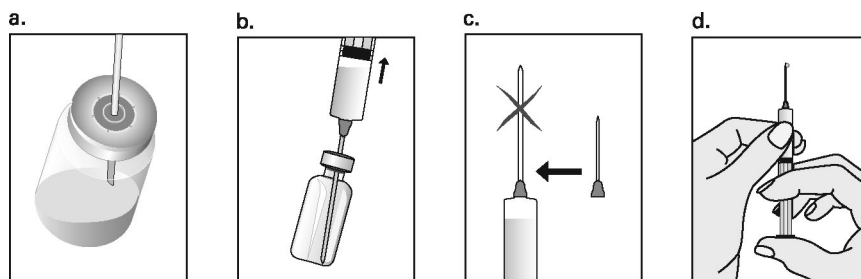
Когато инжекцията се поставя подкожно, в някои случаи инжектирането може да се извърши от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите за употреба в следващия раздел, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт.

Инструкции за употреба

Стъпка 1 – Подготовка на спринцовката

При приложението на Puregon трябва да използвате спринцовки и игли за еднократна употреба. Обемът на спринцовката трябва да е достатъчно малък, за да позволи максимално точно дозиране на Puregon.

Puregon инжекционен разтвор се доставя в стъклен флакон. Не използвайте разтвора, ако той съдържа неразтворени частици или не е бистър. Най-напред трябва да отстраните капачката на флакона. Сложете игла на спринцовката и прободете гумената запушалка на флакона (а.). Изтеглете разтвора в спринцовката (б.) и след изваждането ѝ от флакона заменете иглата с друга стерилна игла за инжектиране (с.). След това хванете спринцовката в положение с иглата нагоре и леко потупайте по резервоара. Ако има въздушни мехурчета, така те ще се придвижат нагоре; след това натиснете буталото докато тези мехурчета бъдат отстранени от спринцовката, а в нея остане само разтворът Puregon (д.). Ако е необходимо, буталото може да бъде натиснато допълнително, за да се нагласи количеството на разтвора, което ще бъде инжектирано.



Стъпка 2 – Място на инжектиране

Най-подходящото място за подкожно инжектиране е в долната част на корема около пъпа (е.), където има голяма кожна гънка и много подкожна мастна тъкан. Мястото на всяка следваща инжекция трябва леко да се променя всеки път.

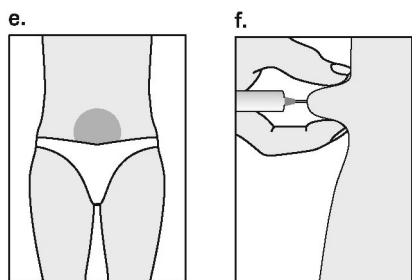
Възможно е инжектирането да се прави и на други места. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви информират за това.

Стъпка 3 – Подготовка на мястото

Няколко леки потупвания по мястото на инжектиране ще стимулират малките нервни окончания в кожата и ще намалят болката от убождането на иглата. Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране с дезинфектант (например хлорхексидин 0,5 %), за да се отстранят повърхностните бактерии. Почистете кожата в радиус от 5 сантиметра около мястото на инжектиране, като оставите дезинфектанта да изсъхне поне 1 минута, преди да инжектирате.

Стъпка 4 – Въвеждане на иглата

Стиснете малка кожна гънка. С другата ръка вкарайте иглата под ъгъл 90 градуса спрямо повърхността на кожата, както е показано на картинката (f.).



Стъпка 5 – Проверка на правилното положение на иглата

Ако положението на иглата е правилно, издърпването на буталото назад ще бъде затруднено. Ако в спринцовката се засмуче обратно кръв, това означава, че иглата е попаднала във венозен или артериален съд. Ако това се случи, извадете спринцовката, покрийте мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант, и притиснете; кръвенето ще престане след минута или две. Не използвайте повече този разтвор. Започнете отново от *стъпка 1*, използвайки нова игла и спринцовка и нов флакон с Puregon.

Стъпка 6 – Инжектиране на разтвора

Прилагайте **бавен** и постоянен натиск върху буталото, за да може разтворът да бъде правилно инжектиран, без да се наранят кожните тъкани.

Стъпка 7 – Отстраняване на спринцовката

Извадете спринцовката бързо и притиснете мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант. Без да махате тампона, масажирайте леко мястото на инжектиране, това ще спомогне за разнасянето на разтвора Puregon и ще облекчи дискомфорта от инжектирането.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Не смесвайте Puregon с други лекарствени продукти.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно.

Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (COXS). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Piregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите

- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C (на стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след пробиването на гумената запушалка.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки флакон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество 100 IU в 0,5 ml воден разтвор за флакон.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за инжекции. За корекция на pH може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени флакони. Той е наличен в опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214 465700
clie@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

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
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 150 IU/0,5 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен още като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).

- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гръдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COXS)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).
- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза

от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите

Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Инжекциите се поставят бавно мускулно (например в седалищния мускул, бедрото или мишницата) или подкожно (например в долната част на корема).

Когато инжекцията се поставя мускулно, инжектирането трябва да се извършва само от лекар или медицинска сестра.

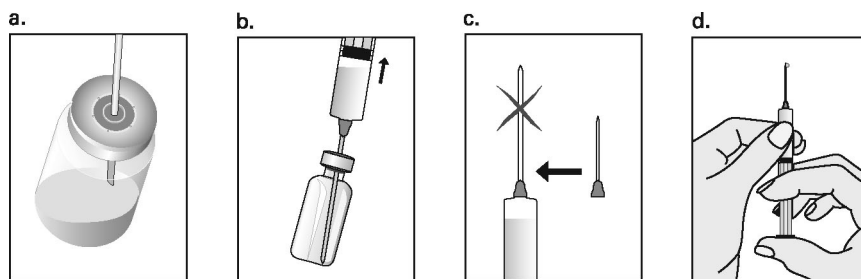
Когато инжекцията се поставя подкожно, в някои случаи инжектирането може да се извърши от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите за употреба в следващия арздел, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт.

Инструкции за употреба

Стъпка 1 – Подготовка на спринцовката

При приложението на Puregon трябва да използвате спринцовки и игли за еднократна употреба. Обемът на спринцовката трябва да е достатъчно малък, за да позволи максимално точно дозиране на Puregon.

Puregon инжекционен разтвор се доставя в стъклен флакон. Не използвайте разтвора, ако той съдържа неразтворени частици или не е бистър. Най-напред трябва да отстраните капачката на флакона. Сложете игла на спринцовката и прободете гумената запушалка на флакона (а.). Изтеглете разтвора в спринцовката (б.) и след изваждането ѝ от флакона заменете иглата с друга стерилна игла за инжектиране (с.). След това хванете спринцовката в положение с иглата нагоре и леко потупайте по резервоара. Ако има въздушни мехурчета, така те ще се придвижат нагоре; след това натиснете буталото докато тези мехурчета бъдат отстранени от спринцовката, а в нея остане само разтворът Puregon (д.). Ако е необходимо, буталото може да бъде натиснато допълнително, за да се нагласи количеството на разтвора, което ще бъде инжектирано.



Стъпка 2 – Място на инжектиране

Най-подходящото място за подкожно инжектиране е в долната част на корема около пъпа (е.), където има голяма кожна гънка и много подкожна мастна тъкан. Мястото на всяка следваща инжекция трябва леко да се променя всеки път.

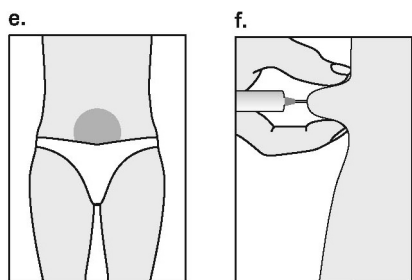
Възможно е инжектирането да се прави и на други места. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви информират за това.

Стъпка 3 – Подготовка на мястото

Няколко леки потупвания по мястото на инжектиране ще стимулират малките нервни окончания в кожата и ще намалят болката от убождането на иглата. Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране с дезинфектант (например хлорхексидин 0,5 %), за да се отстранят повърхностните бактерии. Почистете кожата в радиус от 5 сантиметра около мястото на инжектиране, като оставите дезинфектанта да изсъхне поне 1 минута, преди да инжектирате.

Стъпка 4 – Въвеждане на иглата

Стиснете малка кожна гънка. С другата ръка вкарайте иглата под ъгъл 90 градуса спрямо повърхността на кожата, както е показано на картинката (f.).



Стъпка 5 – Проверка на правилното положение на иглата

Ако положението на иглата е правилно, издърпването на буталото назад ще бъде затруднено. Ако в спринцовката се засмуче обратно кръв, това означава, че иглата е попаднала във венозен или артериален съд. Ако това се случи, извадете спринцовката, покрийте мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант, и притиснете; кръвенето ще престане след минута или две. Не използвайте повече този разтвор. Започнете отново от *стъпка 1*, използвайки нова игла и спринцовка и нов флакон с Puregon.

Стъпка 6 – Инжектиране на разтвора

Прилагайте **бавен** и постоянен натиск върху буталото, за да може разтворът да бъде правилно инжектиран, без да се наранят кожните тъкани.

Стъпка 7 – Отстраняване на спринцовката

Извадете спринцовката бързо и притиснете мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант. Без да махате тампона, масажирайте леко мястото на инжектиране, това ще спомогне за разнасянето на разтвора Puregon и ще облекчи дискомфорта от инжектирането.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Не смесвайте Puregon с други лекарствени продукти.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно.

Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (COXS). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Puregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите

- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след пробиването на гумената запушалка.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки флакон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество 150 IU в 0,5 ml воден разтвор за флакон.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за инжекции. За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени флакони. Той е наличен в опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214 465700
clie@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

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
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 200 IU/0,5 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен още като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).

- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гръдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COHC)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).
- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза

от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите

Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Инжекциите се поставят бавно мускулно (например в седалищния мускул, бедрото или мишницата) или подкожно (например в долната част на корема).

Когато инжекцията се поставя мускулно, инжектирането трябва да се извършва само от лекар или медицинска сестра.

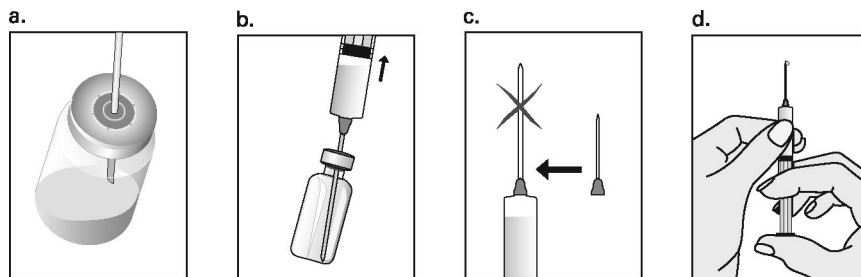
Когато инжекцията се поставя подкожно, в някои случаи инжектирането може да се извърши от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите за употреба в следващия раздел, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт.

Инструкции за употреба

Стъпка 1 – Подготовка на спринцовката

При приложението на Puregon трябва да използвате спринцовки и игли за еднократна употреба. Обемът на спринцовката трябва да е достатъчно малък, за да позволи максимално точно дозиране на Puregon.

Puregon инжекционен разтвор се доставя в стъклен флакон. Не използвайте разтвора, ако той съдържа неразтворени частици или не е бистър. Най-напред трябва да отстраните капачката на флакона. Сложете игла на спринцовката и прободете гумената запушалка на флакона (а.). Изтеглете разтвора в спринцовката (б.) и след изваждането ѝ от флакона заменете иглата с друга стерилна игла за инжектиране (с.). След това хванете спринцовката в положение с иглата нагоре и леко потупайте по резервоара. Ако има въздушни мехурчета, така те ще се придвижат нагоре; след това натиснете буталото докато тези мехурчета бъдат отстранени от спринцовката, а в нея остане само разтворът Puregon (д.). Ако е необходимо, буталото може да бъде натиснато допълнително, за да се нагласи количеството на разтвора, което ще бъде инжектирано.



Стъпка 2 – Място на инжектиране

Най-подходящото място за подкожно инжектиране е в долната част на корема около пъпа (е.), където има голяма кожна гънка и много подкожна мастна тъкан. Мястото на всяка следваща инжекция трябва леко да се променя всеки път.

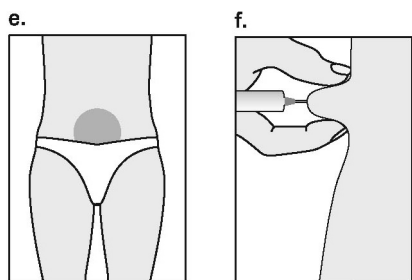
Възможно е инжектирането да се прави и на други места. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви информират за това.

Стъпка 3 – Подготовка на мястото

Няколко леки потупвания по мястото на инжектиране ще стимулират малките нервни окончания в кожата и ще намалят болката от убождането на иглата. Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране с дезинфектант (например хлорхексидин 0,5 %), за да се отстранят повърхностните бактерии. Почистете кожата в радиус от 5 сантиметра около мястото на инжектиране, като оставите дезинфектанта да изсъхне поне 1 минута, преди да инжектирате.

Стъпка 4 – Въвеждане на иглата

Стиснете малка кожна гънка. С другата ръка вкарайте иглата под ъгъл 90 градуса спрямо повърхността на кожата, както е показано на картинката (f.).



Стъпка 5 – Проверка на правилното положение на иглата

Ако положението на иглата е правилно, издърпването на буталото назад ще бъде затруднено. Ако в спринцовката се засмуче обратно кръв, това означава, че иглата е попаднала във венозен или артериален съд. Ако това се случи, извадете спринцовката, покрийте мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант, и притиснете; кръвенето ще престане след минута или две. Не използвайте повече този разтвор. Започнете отново от *стъпка 1*, използвайки нова игла и спринцовка и нов флакон с Puregon.

Стъпка 6 – Инжектиране на разтвора

Прилагайте **бавен** и постоянен натиск върху буталото, за да може разтворът да бъде правилно инжектиран, без да се наранят кожните тъкани.

Стъпка 7 – Отстраняване на спринцовката

Извадете спринцовката бързо и притиснете мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант. Без да махате тампона, масажирайте леко мястото на инжектиране, това ще спомогне за разнасянето на разтвора Puregon и ще облекчи дискомфорта от инжектирането.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.
Не смесвайте Puregon с други лекарствени продукти.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно.
Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (COXS). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.
→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Piregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите

- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след пробиването на гумената запушалка.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки флакон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество 200 IU в 0,5 ml воден разтвор за флакон.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за инжекции. За корекция на pH може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени флакони. Той е наличен в опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214 465700
clie@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

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
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 225 IU/0,5 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен още като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).

- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гръдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COHC)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).
- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза

от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите

Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Инжекциите се поставят бавно мускулно (например в седалищния мускул, бедрото или мишницата) или подкожно (например в долната част на корема).

Когато инжекцията се поставя мускулно, инжектирането трябва да се извършва само от лекар или медицинска сестра.

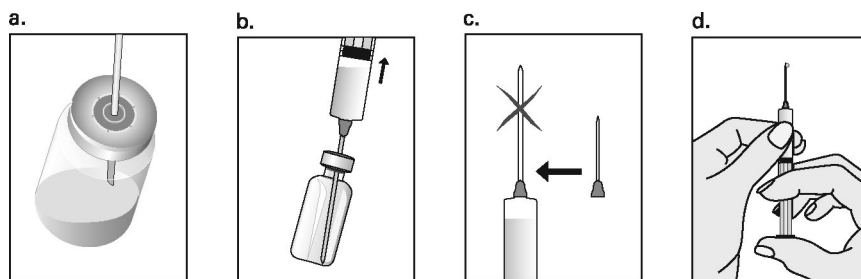
Когато инжекцията се поставя подкожно, в някои случаи инжектирането може да се извърши от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите за употреба в следващия раздел, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт.

Инструкции за употреба

Стъпка 1 – Подготовка на спринцовката

При приложението на Puregon трябва да използвате спринцовки и игли за еднократна употреба. Обемът на спринцовката трябва да е достатъчно малък, за да позволи максимално точно дозиране на Puregon.

Puregon инжекционен разтвор се доставя в стъклен флакон. Не използвайте разтвора, ако той съдържа неразтворени частици или не е бистър. Най-напред трябва да отстраните капачката на флакона. Сложете игла на спринцовката и прободете гумената запушалка на флакона (а.). Изтеглете разтвора в спринцовката (б.) и след изваждането ѝ от флакона заменете иглата с друга стерилна игла за инжектиране (с.). След това хванете спринцовката в положение с иглата нагоре и леко потупайте по резервоара. Ако има въздушни мехурчета, така те ще се придвижат нагоре; след това натиснете буталото докато тези мехурчета бъдат отстранени от спринцовката, а в нея остане само разтворът Puregon (д.). Ако е необходимо, буталото може да бъде натиснато допълнително, за да се нагласи количеството на разтвора, което ще бъде инжектирано.



Стъпка 2 – Място на инжектиране

Най-подходящото място за подкожно инжектиране е в долната част на корема около пъпа (е.), където има голяма кожна гънка и много подкожна мастна тъкан. Мястото на всяка следваща инжекция трябва леко да се променя всеки път.

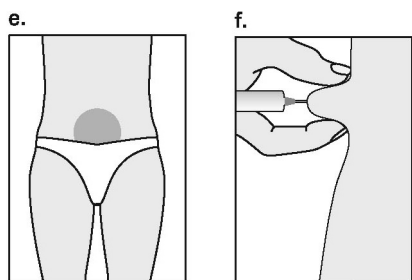
Възможно е инжектирането да се прави и на други места. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви информират за това.

Стъпка 3 – Подготовка на мястото

Няколко леки потупвания по мястото на инжектиране ще стимулират малките нервни окончания в кожата и ще намалят болката от убождането на иглата. Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране с дезинфектант (например хлорхексидин 0,5 %), за да се отстранят повърхностните бактерии. Почистете кожата в радиус от 5 сантиметра около мястото на инжектиране, като оставите дезинфектанта да изсъхне поне 1 минута, преди да инжектирате.

Стъпка 4 – Въвеждане на иглата

Стиснете малка кожна гънка. С другата ръка вкарайте иглата под ъгъл 90 градуса спрямо повърхността на кожата, както е показано на картинката (f.).



Стъпка 5 – Проверка на правилното положение на иглата

Ако положението на иглата е правилно, издърпването на буталото назад ще бъде затруднено. Ако в спринцовката се засмуче обратно кръв, това означава, че иглата е попаднала във венозен или артериален съд. Ако това се случи, извадете спринцовката, покрийте мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант, и притиснете; кръвенето ще престане след минута или две. Не използвайте повече този разтвор. Започнете отново от *стъпка 1*, използвайки нова игла и спринцовка и нов флакон с Puregon.

Стъпка 6 – Инжектиране на разтвора

Прилагайте **бавен** и постоянен натиск върху буталото, за да може разтворът да бъде правилно инжектиран, без да се наранят кожните тъкани.

Стъпка 7 – Отстраняване на спринцовката

Извадете спринцовката бързо и притиснете мястото на инжектиране с тампон, напоен с дезинфектант. Без да махате тампона, масажирайте леко мястото на инжектиране, това ще спомогне за разнасянето на разтвора Puregon и ще облекчи дискомфорта от инжектирането.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.
Не смесвайте Puregon с други лекарствени продукти.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно.
Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (COXS). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.
→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Piregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите

- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка.

Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след пробиването на гумената запушалка.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки флакон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество 225 IU в 0,5 ml воден разтвор за флакон.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин и полисорбат 20 във вода за инжекции. За корекция на pH може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени флакони. Той е наличен в опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214 465700
clie@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

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
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 150 IU/0,18 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).

- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гръдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COHC)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).
- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза

от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите

Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen. Отделните инструкции за употреба на писалката трябва да се следват внимателно. Не използвайте патрона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър. Използвайки писалката, подкожни инжекции (например в долната част на корема) могат да се правят от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите в края на тази листовка, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт. Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно. Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.
→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Puregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите
- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

Моля отбележете деня на първата употреба на патрона в таблицата за запис на дозите както е показано в Указанието за употреба на Puregon Pen.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Не смесвайте други лекарствени продукти в патроните. Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки патрон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество от 833 IU/ml воден разтвор.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин, полисорбат 20 и бензилов алкохол във вода за инжекции. За корекция на pH може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени патрони. Той е наличен в опаковки от 1 патрон.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: + 372 6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: + 30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel.: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel: + 370 5 2780247

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: + 47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: + 351 214 465700

clie@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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 300 IU/0,36 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).
- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)

- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гърдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COXS)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*

Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).

- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*

Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите

Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen. Отделните инструкции за употреба на писалката трябва да се следват внимателно. Не използвайте патрона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Използвайки писалката, подкожни инжекции (например в долната част на корема) могат да се правят от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите в края на тази листовка, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт.

Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно.

Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.
→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напъняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Puregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите
- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

Моля отбележете деня на първата употреба на патрона в таблицата за запис на дозите както е показано в Указаниято за употреба на Puregon Pen.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Не смесвайте други лекарствени продукти в патроните. Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки патрон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество от 833 IU/ml воден разтвор.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин, полисорбат 20 и бензилов алкохол във вода за инжекции. За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени патрони. Той е наличен в опаковки от 1 патрон.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel: + 370 5 2780247

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Тél + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Тел/Тél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Тел: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел: + 351 214 465700
cllc@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: + 386 1 5204201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Тел: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 600 IU/0,72 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).

- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гръдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COXS)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).
- *Медицински програми за асистирана репродукция, като например ОИВ*
Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза

от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите

Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen. Отделните инструкции за употреба на писалката трябва да се следват внимателно. Не използвайте патрона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър. Използвайки писалката, подкожни инжекции (например в долната част на корема) могат да се правят от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите в края на тази листовка, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт. Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно. Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.
→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2.

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Puregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите
- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

Моля отбележете деня на първата употреба на патрона в таблицата за запис на дозите както е показано в Указанието за употреба на Puregon Pen.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Не смесвайте други лекарствени продукти в патроните.

Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки патрон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество от 833 IU/ml воден разтвор.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин, полисорбат 20 и бензилов алкохол във вода за инжекции. За корекция на pH може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени патрони. Той е наличен в опаковки от 1 патрон.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: + 372 6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: + 30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel.: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel: + 370 5 2780247

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: + 47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: + 351 214 465700

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Puregon 900 IU/1,08 ml инжекционен разтвор фолитропин бета (follitropin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon
3. Как да използвате Puregon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Puregon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Puregon и за какво се използва

Puregon 900 IU/1,08 ml инжекционен разтвор съдържа фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

ФСХ принадлежи към групата на гонадотропините, които играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. При жените ФСХ е необходим за растежа и узряването на фоликулите в яйчниците. Фоликулите са малки кръгли мехурчета, в които се съдържат яйцеклетките. При мъжете ФСХ е необходим за производството на сперма.

Puregon се прилага за лечение на безплодие във всеки от следните случаи:

Жени

Puregon може да се използва за предизвикване на овулацията при жени, при които няма овулация или които не са се повлияли от лечението с кломифенов цитрат.

При жени, които участват в програмите за асистирана репродукция, включително оплождане ин витро (ОИВ) и други методи, Puregon може да предизвика развитие на множество фоликули едновременно.

Мъже

При мъже, които са безплодни в резултат на понижени хормонални нива, Puregon може да се използва, за да се стимулира образуването на сперма.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Puregon

Не използвайте Puregon

Ако:

- сте алергични към фолитропин бета или към някоя от останалите съставки на Puregon (изброени в точка 6).
- имате тумор на яйчниците, гърдата, матката, тестисите или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)

- имате тежко или нередовно менструално кървене и причината за това не е установена
- яйчниците Ви не функционират поради заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате кисти на яйчниците или уголемени яйчници, които не се дължат на синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- имате малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с нормална бременност
- сте мъж и сте стерилен поради заболяване, наречено първична тестикулна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Puregon, ако:

- някога сте имали алергична реакция към някои антибиотици (неомицин и/или стрептомицин)
- имате нелекувани проблеми на хипофизната жлеза или хипоталамуса
- имате подтисната функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- надбъбречните Ви жлези не функционират правилно (адренална недостатъчност)
- имате високи пролактинови нива в кръвта (хиперпролактинемия)
- имате други заболявания (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване)

Ако сте жена:

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Вашият лекар редовно ще следи ефектите от лечението, за да може да избере точната доза Puregon. Редовно ще Ви бъде провеждан ултразвуков скрининг на яйчниците. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта. Това е много важно, тъй като прилагането на твърде висока доза ФСХ може да доведе до редки, но сериозни усложнения, при които яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. Това сериозно заболяване се нарича синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). В редки случаи острият СОХС може да бъде животозастрашаващ. СОХС може да доведе до внезапно натрупване на течност в стомаха и областта на гърдния кош, и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите силно подуване на корема, болка в областта на стомаха (корема), гадене, повръщане, внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности, диария, намалено уриниране или задух (вижте още точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

→ Редовното проследяване на резултатите от лечението с ФСХ помага да се предотврати овариалната хиперстимулация. Ако почувствате болки в корема, както и ако се появят такива няколко дни след прилагането на последната инжекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Многоплодна бременност или вродени малформации

След лечение с гонадотропин-съдържащи продукти, има повишена вероятност бременността да е многоплодна, дори ако в матката бъде върнат само един ембрион. Многоплодните бременности носят повишен риск за здравето на майката и нейните бебета около времето на раждане. Освен това многоплодни бременности и характеристики на пациентите, лекувани за стерилитет (напр. възраст на жената, характеристики на спермата, генетичният фон на двамата родители) могат да бъдат свързани с повишен риск от вродени малформации.

Усложнения при бременността

Налице е леко повишен риск от извънматочна бременност (ектопична бременност). Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

При жени, забременели след лечение на безплодие, рискът от спонтанен аборт е леко повишен.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с Puregon, както и самата бременност, може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни заболявания, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробна емболия)
- инсулт
- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението, особено:

- ако вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- ако Вие или Ваш роднина някога сте имали тромбоза
- ако сте със значително наднормено тегло.

Усукване на яйчниците

Усукване на яйчниците възниква след лечение с гонадотропини, включително с Puregon.

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвоснабдяването му.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COXS)
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- Ви е правена стомашна (коремна) операция
- някога сте имали усукване на яйчник
- сте имали или имате кисти на яйчник или на яйчниците

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други заболявания

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Ако сте мъж:

Мъже с прекалено високи нива на ФСХ в кръвта

Повишените нива на ФСХ в кръвта са признак за увреждане на тестисите. В такива случаи Puregon не може да бъде ефективен. За да се проследи ефективността на лечението, Вашият лекар ще препоръча да Ви бъде направен анализ на спермата, 4 до 6 месеца след началото на лечението.

Други лекарства и Puregon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Ако Puregon се прилага едновременно с кломифенов цитрат, това може да повиши ефекта му. Ако е бил прилаган GnRH агонист (лекарство, за предотвратяване на преждевременна овулация), ще са необходими по-високи дози Puregon.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, не трябва да използвате Puregon.

Puregon може да повлияе продукцията на мляко. Малко вероятно е Puregon да премине в майчината кърма. Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да използвате Puregon.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Puregon да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Puregon

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

Деца

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Puregon при деца.

3. Как да използвате Puregon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при жени

Вашият лекар ще определи началната Ви доза. Тя може да бъде коригирана по време на лечението. Допълнителни данни за хода на лечението са дадени по-долу.

Голямото разнообразие по отношение на повлияването на яйчниците при лечение с ФСХ при различните жени прави невъзможно определянето на една универсална доза, подходяща за всички. За да се определи оптималната доза, Вашият лекар ще проследява фоликулния растеж чрез ултразвуков скрининг и измерване нивата на естрадиол (женски полов хормон) в кръвта.

- *При жени с липсваща овулация*

Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага в продължение на поне седем дни. Ако липсва повлияване на яйчниците, дневната доза се повишава постепенно, докато фоликулния растеж или плазмените нива на естрадиол не покажат подходящо повлияване. Достигнатата дневна доза се поддържа, докато се появи поне един зрял фоликул със съответни размери. Обикновено са достатъчни 7 до 14 дни на лечение. След това лечението с Puregon се спира, а овулацията се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (чХГ).

- *Медицински програми за асистирена репродукция, като например ОИВ*

Началната доза се определя от Вашия лекар. Тя се прилага задължително през първите четири дни. След това, дозата Ви може да бъде коригирана в зависимост от повлияването на яйчниците Ви. При наличие на достатъчно фоликули с адекватен размер крайната фаза от узряването на фоликулите се индуцира чрез прилагане на чХГ. Вземането на яйцеклетките се осъществява 34-35 часа след това.

Дозировка при мъже

Обичайно предписваната доза Puregon е 450 IU седмично, най-често като три дози по 150 IU в комбинация с друг хормон (чХГ), в продължение на поне 3 до 4 месеца. Периодът на лечение е равен на времето, необходимо за образуване на сперма и времето, за което може да се очаква подобрене. Ако не е започнало образуване на сперма след този период, лечението може да продължи до 18 месеца.

Как се поставят инжекциите

Puregon инжекционен разтвор в патрони е разработен за употреба в Puregon Pen. Отделните инструкции за употреба на писалката трябва да се следват внимателно. Не използвайте патрона, ако разтворът съдържа видими частици или не е бистър.

Използвайки писалката, подкожни инжекции (например в долната част на корема) могат да се правят от Вас или Вашия партньор. Вашият лекар ще Ви инструктира кога и как да става това. Ако сами поставяте инжекциите Puregon, следвайте инструкциите в края на тази листовка, за да приложите Puregon правилно и с минимален дискомфорт.

Първата инжекция Puregon трябва да бъде направена само в присъствието на лекар или медицинска сестра.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Puregon

Уведомете Вашия лекар незабавно.

Твърде висока доза Puregon може да причини хиперстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да се прояви като болка в корема. Ако тези болки в корема Ви притесняват, незабавно уведомете Вашия лекар. Вижте също и точка 4. „Възможни нежелани реакции”.

Ако сте пропуснали да използвате Puregon

Ако сте пропуснали една доза, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

→ Свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

Усложнение при лечението с ФСХ е хиперстимулация на яйчниците. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до заболяване, наречено **синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС)**, което може да бъде сериозен медицински проблем. Рискът може да бъде намален чрез внимателно проследяване на развитието на фоликулите по време на лечението. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броя на зреещите фоликули. Вашият лекар може също да изследва нивата на хормоните в кръвта. Първите симптоми са болка в корема, гадене или диария. При по-тежките случаи симптомите включват и уголемяване на яйчниците, събиране на вода в коремната кухина и/или гръдния кош (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течности) и появата на кръвни съсиреци в кръвообращението. Вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

→ Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи болка в корема или някой от другите симптоми на овариална хиперстимулация, както и ако това стане няколко дни след последната инжекция.

Ако сте жена:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Реакции на мястото на инжектиране (като например синини, болка, зачервяване, подуване и сърбеж)
- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в таза
- Болка в корема и/или подуване

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оплаквания, свързани с гърдите (включително чувствителност)
- Диария, запек или дискомфорт в корема
- Уголемяване на матката
- Гадене
- Реакции на свръхчувствителност (като например обрив, зачервяване, уртикария и сърбеж)
- Кисти на яйчниците или уголемяване на яйчниците
- Овариална торзия (усукване на яйчниците)
- Вагинално кървене

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвни съсиреци (това може също да се случи и когато няма нежелана хиперстимулация на яйчниците, вижте Предупреждения и предпазни мерки в точка 2).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност), спонтанен аборт или многоплодни бременности. Смята се, че тези лекарствени реакции не са свързани с приложението на Puregon, а с технологията за асистирана репродукция (АРТ) или последващата бременност.

Ако сте мъж:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Акне
- Реакции на мястото на инжектиране (като например втвърдяване и болка)
- Главоболие
- Обрив
- Увеличаване на гърдите
- Кисти в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Puregon

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Имате две възможности:

1. Да се съхранява от 2°C – 8°C (в хладилник). Да не се замразява.

2. Да се съхранява до 25°C (стайна температура) еднократно за период от време не повече от 3 месеца.

Отбележете датата, на която започвате да съхранявате Puregon извън хладилник.

Съхранявайте патрона в картонената опаковка.

При вече пробита гумена мембрана на патрона от игла, продуктът може да бъде съхраняван максимум 28 дни.

Моля отбележете деня на първата употреба на патрона в таблицата за запис на дозите както е показано в Указанияето за употреба на Puregon Pen.

Не използвайте Puregon след срока на годност, отбелязан върху етикета след “EXP” и върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Не смесвайте други лекарствени продукти в патроните. Празни патрони не трябва да се пълнят отново.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Puregon

- Всеки патрон съдържа активното вещество фолитропин бета - хормон, известен като фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) в количество от 833 IU/ml воден разтвор.
- Другите съставки са: захароза, натриев цитрат, L-метионин, полисорбат 20 и бензилов алкохол във вода за инжекции. За корекция на рН може да се използва натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Puregon и какво съдържа опаковката

Puregon инжекционен разтвор (инжекция) е бистра, безцветна течност. Той се доставя в стъклени патрони. Той е наличен в опаковки от 1 патрон.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия
- Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel: + 370 5 2780247

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Тél + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Тел/Тél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Тел: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел: + 351 214 465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: + 386 1 5204201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Тел: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.