

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Puregon 150 IE/0,18 ml Injektionslösung

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

Puregon 300 IE/0,36 ml Injektionslösung

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

Puregon 600 IE/0,72 ml Injektionslösung

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

Puregon 900 IE/1,08 ml Injektionslösung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare und farblose Lösung.

In Patronen zur Anwendung mit einem Pen-Injektor.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei erwachsenen Frauen:

Puregon wird zur Behandlung der weiblichen Unfruchtbarkeit bei folgenden klinischen Erscheinungsbildern angewandt:

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

Bei erwachsenen Männern:

- Durch hypogonadotropen Hypogonadismus bedingte unzureichende Spermato-genese.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Dosierung bei Frauen

Ein einheitliches Dosierungsschema kann aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Unterschiede in der Reaktion der Ovarien auf exogen zugeführte Gonadotropine nicht angegeben werden. Die Dosierung sollte deshalb individuell je nach ovarieller Reaktion erfolgen. Dazu sind Ultraschalluntersuchungen der Follikelentwicklung erforderlich. Die gleichzeitige Bestimmung der Estradiol-Spiegel im Serum kann ebenfalls sinnvoll sein.

Beim Einsatz des Pen-Injektors sollte bedacht werden, dass der Pen ein Präzisionsinstrument ist, das genau die Dosis abgibt, auf die er eingestellt ist. Erfahrungsgemäß wird im Vergleich zu einer konventionellen Spritze mit dem Pen eine im Durchschnitt 18 % höhere Menge von FSH abgegeben. Dies kann insbesondere beim Wechsel zwischen Pen-Injektor und konventioneller Spritze innerhalb eines Behandlungszyklus von Bedeutung sein. Vor allem beim Wechsel von der Spritze zum Pen können kleinere Dosisanpassungen notwendig sein, um die Verabreichung von zu hohen Dosen zu vermeiden.

Basierend auf den Ergebnissen von klinischen Vergleichsstudien wird empfohlen, Puregon in einer niedrigeren Gesamtdosis und über eine kürzere Behandlungsdauer anzuwenden, als es für urinäres FSH üblich ist, um einerseits die Follikelentwicklung zu optimieren und um andererseits das Risiko der unerwünschten ovariellen Überstimulation zu verringern (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinischen Erfahrungen mit Puregon beruhen für beide Anwendungsgebiete auf bis zu drei Behandlungszyklen. Die bisherige Erfahrung bei der IVF zeigt, dass im Allgemeinen die Erfolgsrate der Behandlung während der ersten vier Behandlungszyklen konstant bleibt und danach langsam abnimmt.

- Anovulation
Es wird eine Sequentialtherapie empfohlen, beginnend mit einer täglichen Dosis von 50 IE Puregon über mindestens 7 Tage. Falls keine ovarielle Reaktion erfolgt, wird die tägliche Dosis Schritt für Schritt erhöht, bis Follikelwachstum und/oder die Estradiolplasmaspiegel auf eine adäquate pharmakodynamische Reaktion hinweisen. Ein täglicher Anstieg der Estradiol-Konzentration von 40 bis 100 % wird als optimal angesehen. Diese tägliche Dosis wird so lange beibehalten, bis präovulatorische Bedingungen erreicht sind, d. h., wenn sonographisch ein Leitfollikel mit einem Durchmesser von mindestens 18 mm gefunden wird und/oder die Estradiolplasmaspiegel 300 bis 900 Picogramm/ml (1.000 bis 3.000 pmol/l) betragen. Normalerweise ist hierzu eine Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen ausreichend. Die Behandlung mit Puregon ist damit beendet, und die Ovulation wird mit humanem Choriongonadotropin (hCG) ausgelöst.
Sofern die Anzahl reagierender Follikel zu hoch ist oder die Estradiolspiegel zu schnell ansteigen, d. h., wenn mehr als eine tägliche Verdoppelung der Estradiolspiegel an 2 oder 3 aufeinander folgenden Tagen zu beobachten ist, muss die tägliche Dosis reduziert werden. Da Follikel mit mehr als 14 mm Durchmesser zu Schwangerschaften führen können, besteht bei der Reifung von mehreren Follikeln mit mehr als 14 mm Durchmesser ein Risiko für Mehrlingsschwangerschaften. In diesem Fall sollte zur Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften kein hCG gegeben werden.
- Kontrollierte ovarielle Überstimulation im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin
Unterschiedliche Stimulationsschemata sind gebräuchlich. Als Initialdosis werden, zumindest an den ersten 4 Tagen, 100 bis 225 IE empfohlen. Danach kann die Dosis, je nach ovarieller Reaktion, individuell angepasst werden. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Erhaltungsdosis von 75 bis 375 IE über 6 bis 12 Tage ausreichend ist, obwohl auch eine längere Behandlung notwendig sein kann.
Puregon kann entweder allein oder, um eine vorzeitige Luteinisierung zu verhindern, in Kombination mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten verabreicht werden. Wenn ein GnRH-Agonist eingesetzt wird, kann eine höhere Gesamtdosis von Puregon notwendig sein, um eine ausreichende Follikelreaktion zu erzielen.
Die ovarielle Reaktion wird mittels Ultraschalluntersuchungen überwacht. Die gleichzeitige Bestimmung der Estradiol-Spiegel im Serum kann ebenfalls sinnvoll sein.. Wenn mittels Ultraschalluntersuchungen mindestens 3 Follikel mit einem Durchmesser von 16 bis 20 mm gefunden werden und eine adäquate Estradiolreaktion nachgewiesen ist (Plasmaspiegel von etwa 300 bis 400 Picogramm/ml [1.000 bis 1.300 pmol/l] für jeden Follikel mit einem Durchmesser von mehr als 18 mm), wird die abschließende Phase der Follikelreifung mit hCG induziert. Die Eizellen werden 34 bis 35 Stunden später gewonnen.

Dosierung bei Männern

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Puregon Injektionslösung in Patronen wurde zur subkutanen Verabreichung mit dem Puregon Pen entwickelt. Zur Vermeidung von Lipoatrophien sollte die Injektionsstelle gewechselt werden.

Bei Verwendung des Pens kann die Injektion von Puregon auch durch den Patienten erfolgen, vorausgesetzt, dass eine angemessene Unterweisung durch einen Arzt vorgenommen wird. Vor der Anwendung des Pens muss die Gebrauchsanweisung sorgfältig gelesen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Männern und Frauen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Tumoren der Ovarien, der Mammæ, des Uterus, der Testes, der Hypophyse oder des Hypothalamus.
- Primärer Hypogonadismus.

Zusätzlich bei Frauen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Antibiotika

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

Beurteilung der Infertilität vor Behandlungsbeginn

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

Bei Frauen

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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

Ein OHSS kann durch Verabreichung von humanem Choriongonadotropin (hCG) und durch eine Schwangerschaft (endogenes hCG) hervorgerufen werden. Ein frühes OHSS tritt normalerweise innerhalb von 10 Tagen nach hCG-Verabreichung auf und kann mit einem übermäßigen Ansprechen der Ovarien auf die Gonadotropin-Stimulation zusammenhängen. Ein spätes OHSS tritt mehr als 10 Tage nach hCG-Verabreichung auf, als Folge hormoneller Veränderungen bei einer

Schwangerschaft. Aufgrund des Risikos für die Entwicklung eines OHSS sollten die Patientinnen über mindestens zwei Wochen nach hCG-Verabreichung beobachtet werden.

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

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

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

Mehrlingsschwangerschaften

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

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

Ektopische Schwangerschaft

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

Spontanabort

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

Gefäßkomplikationen

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

sich bewusst sein, dass auch eine Schwangerschaft selbst ein erhöhtes Thromboserisiko mit sich bringt.

Angeborene Fehlbildungen

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

Ovarialtorsion

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

Ovarielle und andere Neoplasmen des Reproduktionssystems

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

Andere Erkrankungen

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

Bei Männern

Primäre Störung der Hodenfunktion

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

Benzylalkohol

Benzylalkohol kann anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es liegen keine Informationen aus klinischen Studien oder Studien an Tieren darüber vor, ob Follitropin beta in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des hohen Molekulargewichts von Follitropin beta ist eine Milchgängigkeit beim Menschen unwahrscheinlich. Falls Follitropin beta jedoch in die Muttermilch überginge, würde es im Magen-Darm-Trakt des Kindes abgebaut werden. Follitropin beta kann die Bildung der Muttermilch beeinträchtigen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Behandlung von weiblichen Patienten:

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

Die Tabelle unten zeigt die Nebenwirkungen, die bei Frauen, die in klinischen Studien mit Follitropin beta behandelt wurden, häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bzw. gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) auftraten, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit.

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|-------------------|--|
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Kopfschmerzen |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Blähungen Abdominalschmerzen |
| | Gelegentlich | Abdominelles Unwohlsein Obstipation Diarrhö Übelkeit |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Häufig | OHSS Schmerzen im Beckenbereich |
| | Gelegentlich | Beschwerden an der Brust Metrorrhagie Ovarialzyste Vergrößerung der Ovarien Torsion eines Ovars Vergrößerung des Uterus Vaginalblutung |

| | | |
|--|--------------|--|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Reaktionen an der Injektionsstelle ² |
| | Gelegentlich | Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktion ³ |

¹ Zu den Beschwerden an der Brust zählen Druckempfindlichkeit, Schmerzen und/oder Anschwellen sowie schmerzende Mamillen.

² Zu den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zählen Hämatome, Schmerzen, Rötung, Schwellung und Pruritus.

³ Zu der generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion zählen Erytheme, Urtikaria, Exantheme und Pruritus.

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

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

Behandlung von männlichen Patienten:

Die Tabelle unten zeigt die Nebenwirkungen, die bei Männern, die in einer klinischen Studie mit Follitropin beta behandelt wurden (30 behandelte Patienten), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) auftraten, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit.

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

¹ Nur einmal beschriebene Nebenwirkungen zählen bereits als „häufig“, da schon eine einzelne Meldung eine Häufigkeit $> 1\%$ ergibt.

² Zu den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zählen Induration und Schmerz.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

| | Puregon (n = 105) | u-FSH (n = 66) |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Mittlere Anzahl der Follikel | | |
| ≥ 12 mm | 3,6* | 2,6 |
| ≥ 15 mm | 2,0 | 1,7 |
| ≥ 18 mm | 1,1 | 0,9 |
| Gesamtdosis (IE; Median) ^a | 750* | 1.035 |

| | | |
|--|-------|------|
| Behandlungsdauer (in Tagen; Median) ^a | 10,0* | 13,0 |
|--|-------|------|

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

^a Frauen, bei denen eine Ovulation induziert wurde (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung, Biotransformation und Elimination

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Puregon Injektionslösung enthält:

Sucrose

Natriumcitrat

Methionin

Polysorbat 20

Benzylalkohol

Wasser für Injektionszwecke.

Der pH-Wert wurde, sofern erforderlich, mit Natriumhydroxid und/oder Salzsäure eingestellt.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren.

Zur Vereinfachung kann Puregon vom Patienten einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten nicht über 25 °C gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Puregon 150 IE/0,18 ml Injektionslösung

0,18 ml Lösung in einer 1,5-ml-Patrone (Typ I Glas) mit grauem Gummikolben und einer Aluminiumbördelkappe mit Gummieinlage.

Packungen mit einer Patrone und 3 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem Puregon Pen.

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

Puregon 300 IE/0,36 ml Injektionslösung

0,36 ml Lösung in einer 1,5-ml-Patrone (Typ I Glas) mit grauem Gummikolben und einer Aluminiumbördelkappe mit Gummieinlage.

Packungen mit einer Patrone und 6 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem Puregon Pen.

Die Patronen enthalten mindestens 400 IE FSH-Aktivität in 0,480 ml wässriger Lösung, ausreichend für eine Nettogesamtdosis von 300 IE.

Puregon 600 IE/0,72 ml Injektionslösung

0,72 ml Lösung in einer 1,5-ml-Patrone (Typ I Glas) mit grauem Gummikolben und einer Aluminiumbördelkappe mit Gummieinlage.

Packungen mit einer Patrone und 6 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem Puregon Pen.

Die Patronen enthalten mindestens 700 IE FSH-Aktivität in 0,840 ml wässriger Lösung, ausreichend für eine Nettogesamtdosis von 600 IE.

Puregon 900 IE/1,08 ml Injektionslösung

1,08 ml Lösung in einer 1,5-ml-Patrone (Typ I Glas) mit grauem Gummikolben und einer Aluminiumbördelkappe mit Gummieinlage.

Packungen mit einer Patrone und 9 Injektionsnadeln zur Anwendung mit dem Puregon Pen.

Die Patronen enthalten mindestens 1.025 IE FSH-Aktivität in 1,230 ml wässriger Lösung, ausreichend für eine Nettogesamtdosis von 900 IE.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es darf nur klare, partikelfreie Lösung verwendet werden.

Puregon Injektionslösung wurde zur Anwendung mit dem Puregon Pen entwickelt. Die Hinweise zur Handhabung des Pens müssen gewissenhaft befolgt werden.

Vor der Injektion sind Luftblasen aus der Patrone zu entfernen (siehe Hinweise zur Handhabung des Pens).

Eine kleine Menge Puregon Injektionslösung kann nach Abschluss der Behandlung mit Puregon in der Patrone verbleiben, selbst wenn alle Dosen korrekt verabreicht wurden. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht zu versuchen, die restliche Puregon Injektionslösung zu verwenden, sondern die Patrone ordnungsgemäß zu entsorgen.

Leere Patronen dürfen nicht wieder gefüllt werden.

Puregon Patronen sind nicht dazu geeignet, den Inhalt mit anderen Arzneimitteln innerhalb der Patronen zu mischen.

Gebrauchte Nadeln sind sofort nach der Injektion zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

TT. Monat JJJJ

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MSD Biotech B.V.
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss
Vollenhovermeer 2, 5347 JV Oss
Niederlande

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für diese Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT UMKARTON Puregon 150 IE/0,18 ml 1 Patrone

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Puregon 150 IE/0,18 ml Injektionslösung
Follitropin beta

2. WIRKSTOFF(E)

225 IE rekombinante FSH-Aktivität/0,270 ml
Netto-Inhalt: 150 IE

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumcitrat, Methionin, Polysorbat 20 und Benzylalkohol in Wasser für Injektionszwecke; Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Patrone
1 Packung mit 3 Pen-Injektor-Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane (s.c.) Anwendung
Nur zum Gebrauch mit dem Puregon Pen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

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

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Lagerung beim Apotheker

Bei 2 °C - 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.

Aufbewahrung beim Patienten

Es gibt zwei Möglichkeiten:

1. Bei 2 °C - 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.
2. Einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten nicht über 25 °C lagern.
Die Patrone im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/008/040

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF PATRONE Puregon 150 IE/0,18 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Puregon 150 IE/0,18 ml Injektionszubereitung
Follitropin beta

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,270 ml

6. WEITERE ANGABEN

Organon

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT UMKARTON Puregon 300 IE/0,36 ml 1 Patrone

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Puregon 300 IE/0,36 ml Injektionslösung
Follitropin beta

2. WIRKSTOFF(E)

400 IE rekombinante FSH-Aktivität/0,480 ml
Netto-Inhalt: 300 IE

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumcitrat, Methionin, Polysorbat 20 und Benzylalkohol in Wasser für Injektionszwecke; Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Patrone
2 Packungen mit 3 Pen-Injektor-Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane (s.c.) Anwendung
Nur zum Gebrauch mit dem Puregon Pen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

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

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Lagerung beim Apotheker

Bei 2 °C - 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.

Aufbewahrung beim Patienten

Es gibt zwei Möglichkeiten:

1. Bei 2 °C - 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.
2. Einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten nicht über 25 °C lagern.
Die Patrone im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/008/038

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF PATRONE Puregon 300 IE/0,36 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Puregon 300 IE/0,36 ml Injektionszubereitung
Follitropin beta

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,480 ml

6. WEITERE ANGABEN

Organon

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT UMKARTON Puregon 600 IE/0,72 ml 1 Patrone

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Puregon 600 IE/0,72 ml Injektionslösung
Follitropin beta

2. WIRKSTOFF(E)

700 IE rekombinante FSH-Aktivität/0,840 ml
Netto-Inhalt: 600 IE

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumcitrat, Methionin, Polysorbat 20 und Benzylalkohol in Wasser für Injektionszwecke; Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Patrone
2 Packungen mit 3 Pen-Injektor-Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane (s.c.) Anwendung
Nur zum Gebrauch mit dem Puregon Pen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

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

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Lagerung beim Apotheker

Bei 2 °C - 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.

Aufbewahrung beim Patienten

Es gibt zwei Möglichkeiten:

1. Bei 2 °C - 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.
2. Einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten nicht über 25 °C lagern.
Die Patrone im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/008/039

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF PATRONE Puregon 600 IE/0,72 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Puregon 600 IE/0,72 ml Injektionszubereitung
Follitropin beta

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,840 ml

6. WEITERE ANGABEN

Organon

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT UMKARTON Puregon 900 IE/1,08 ml 1 Patrone

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Puregon 900 IE/1,08 ml Injektionslösung
Follitropin beta

2. WIRKSTOFF(E)

1.025 IE rekombinante FSH-Aktivität/1,230 ml
Netto-Inhalt: 900 IE

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumcitrat, Methionin, Polysorbat 20 und Benzylalkohol in Wasser für Injektionszwecke; Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Patrone
3 Packungen mit 3 Pen-Injektor-Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane (s.c.) Anwendung
Nur zum Gebrauch mit dem Puregon Pen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

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

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Lagerung beim Apotheker

Bei 2 °C - 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.

Aufbewahrung beim Patienten

Es gibt zwei Möglichkeiten:

1. Bei 2 °C - 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.
2. Einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten nicht über 25 °C lagern.
Die Patrone im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/008/041

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF PATRONE Puregon 900 IE/1,08 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Puregon 900 IE/1,08 ml Injektionszubereitung
Follitropin beta

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,230 ml

6. WEITERE ANGABEN

Organon

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Puregon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Puregon beachten?
3. Wie ist Puregon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Puregon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Puregon und wofür wird es angewendet?

Puregon Injektionslösung enthält Follitropin beta, ein Hormon, das als follikelstimulierendes Hormon (FSH) bekannt ist.

FSH gehört zur Gruppe der Gonadotropine, die eine wichtige Rolle bei der menschlichen Fruchtbarkeit und Fortpflanzung spielen. Bei Frauen ist FSH für das Wachstum und die Entwicklung der Follikel in den Eierstöcken erforderlich. Follikel sind kleine runde Bläschen, die die Eizellen enthalten. Bei Männern ist FSH für die Spermienproduktion notwendig.

Puregon wird zur Behandlung von Unfruchtbarkeit in folgenden Fällen eingesetzt:

Frauen

Bei Frauen, die keinen Eisprung haben und die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht ansprechen, kann Puregon zur Auslösung des Eisprungs angewendet werden.

Bei Frauen, die sich einer assistierten Reproduktion einschließlich *In-vitro*-Befruchtung (IVF) und anderer Methoden unterziehen, kann Puregon die Entwicklung mehrerer Follikel herbeiführen.

Männer

Bei Männern, die durch erniedrigte Hormonspiegel unfruchtbar sind, kann Puregon zur Spermienproduktion eingesetzt werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Puregon beachten?

Puregon darf nicht angewendet werden,

wenn Sie:

- allergisch gegen Follitropin beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- einen Tumor der Eierstöcke, der Brust, der Gebärmutter, der Hoden oder des Gehirns (Hirnanhangdrüse oder Hypothalamus) haben
- starke oder unregelmäßige Blutungen aus der Scheide haben, deren Ursache unbekannt ist
- Eierstöcke haben, die infolge einer sogenannten primären Eierstockinsuffizienz nicht arbeiten
- Eierstockzysten oder vergrößerte Eierstöcke haben, die nicht im Zusammenhang mit dem Syndrom polyzystischer Ovarien (PCOS) stehen
- Fehlbildungen der Sexualorgane haben, die eine normale Schwangerschaft unmöglich machen
- gutartige Muskelstumoren (Myome) in der Gebärmutter haben, die eine normale Schwangerschaft unmöglich machen
- ein Mann sind und infolge einer sogenannten primären Störung der Hodenfunktion unfruchtbar sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Puregon anwenden, wenn Sie

- in der Vergangenheit eine allergische Reaktion auf bestimmte Antibiotika (Neomycin und/oder Streptomycin) hatten
- eine unkontrollierte Erkrankung der Hirnanhangdrüse oder des Hypothalamus haben
- eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) haben
- Nebennieren haben, die nicht richtig arbeiten (Nebennierenrindeninsuffizienz)
- hohe Prolaktinspiegel im Blut haben (Hyperprolaktinämie)
- sonstige Erkrankungen (z. B. Diabetes, Herzerkrankungen oder eine sonstige Langzeiterkrankung) haben.

Bei Frauen:

Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS)

Ihr Arzt wird das Ergebnis der Behandlung regelmäßig überprüfen, um die richtige Dosis Puregon von Tag zu Tag festlegen zu können. Sie werden regelmäßig Ultraschalluntersuchungen der Eierstöcke haben. Möglicherweise wird Ihr Arzt auch Ihre Hormonspiegel im Blut überwachen. Dies ist sehr wichtig, da zu hohe Dosen FSH zu seltenen, aber schwerwiegenden Komplikationen führen können, bei denen die Eierstöcke überstimuliert sind und die heranwachsenden Follikel größer als normal werden. Diese schwerwiegende Erkrankung ist ein sogenanntes Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS). In seltenen Fällen kann ein schweres OHSS lebensgefährlich sein. Ein OHSS führt dazu, dass sich plötzlich Flüssigkeit in Ihrem Bauch- und Brustraum ansammelt und sich Blutgerinnsel bilden können. Rufen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine starke Schwellung des Bauches, Schmerzen im Bauchbereich (Unterleib), Übelkeit (Breachreiz), Erbrechen, eine plötzliche Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsansammlung, Durchfall, eine verminderte Urinausscheidung oder Atemnot bemerken (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

→ Eine regelmäßige Überwachung der Reaktion auf die FSH-Behandlung hilft einer Überstimulation der Eierstöcke vorzubeugen. Verständigen Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie Bauchschmerzen bemerken, auch wenn diese erst einige Tage nach der letzten Injektion auftreten.

Mehrlingsschwangerschaften oder Geburtsfehler

Nach einer Behandlung mit Gonadotropin-Präparaten ist die Wahrscheinlichkeit für Mehrlingsschwangerschaften erhöht, auch wenn nur ein Embryo in die Gebärmutter übertragen wird. Mehrlingsschwangerschaften stellen um den Geburtstermin herum ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für die Mutter und ihre Babys dar. Außerdem können sowohl Mehrlingsschwangerschaften als auch

Merkmale der Patienten, die sich einer Fertilitätsbehandlung unterziehen (z. B. Alter der Frau, Spermienqualität, genetische Vorbelastung beider Elternteile), mit einem erhöhten Risiko für Geburtsfehler verbunden sein.

Schwangerschaftskomplikationen

Das Risiko für eine Schwangerschaft außerhalb der Gebärmutter (ektopische Schwangerschaft) ist leicht erhöht. Daher sollte Ihr Arzt zu einem frühen Zeitpunkt eine Ultraschalluntersuchung durchführen, um die Möglichkeit einer Schwangerschaft außerhalb der Gebärmutter auszuschließen. Bei Frauen, die sich einer Fruchtbarkeitsbehandlung unterziehen, besteht eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt.

Blutgerinnsel (Thrombose)

Die Behandlung mit Puregon kann, wie auch eine Schwangerschaft selbst, das Risiko für die Entstehung eines Blutgerinnsels (Thrombose) erhöhen. Bei einer Thrombose bildet sich ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß.

Blutgerinnsel können schwerwiegende Erkrankungen verursachen, wie z. B.:

- Blockade der Lungen (Lungenembolie)
- Schlaganfall
- Herzinfarkt
- Blutgefäßerkrankungen (Thrombophlebitis)
- mangelnde Durchblutung (tiefe Venenthrombose), die zum Verlust Ihres Arms oder Beins führen kann.

Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt vor Behandlungsbeginn, insbesondere

- wenn Sie bereits wissen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose bei Ihnen erhöht ist
- wenn Sie oder jemand aus Ihrer engeren Verwandtschaft jemals eine Thrombose hatte
- wenn Sie stark übergewichtig sind.

Ovarialtorsion

Eine Ovarialtorsion trat nach Behandlung mit Gonadotropinen, einschließlich Puregon, auf. Ovarialtorsion ist die Drehung eines Eierstocks. Die Drehung des Eierstocks könnte zu einer Abschnürung der Blutzufuhr zum Eierstock führen.

Bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie:

- schon einmal ein Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS) hatten
- schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein
- schon einmal eine Bauch(Unterleibs-)operation hatten
- schon einmal eine Drehung eines Eierstocks hatten
- in der Vergangenheit oder momentan Zysten in einem Eierstock oder beiden Eierstöcken hatten bzw. haben.

Eierstocktumoren und andere Tumoren des Fortpflanzungssystems

Es liegen Berichte über Eierstocktumoren und andere Tumoren des Fortpflanzungssystems bei Frauen vor, die sich einer Fertilitätsbehandlung unterzogen haben. Es ist nicht bekannt, ob die Behandlung mit Arzneimitteln, die bei Fertilitätsstörungen eingesetzt werden, das Risiko für diese Tumoren bei infertilen Frauen erhöht.

Andere Erkrankungen

Darüber hinaus sollten Sie, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- von einem Arzt erfahren haben, dass eine Schwangerschaft für Sie gefährlich sein würde.

Bei Männern:

Männer mit übermäßig viel FSH im Blut

Erhöhte FSH-Spiegel im Blut deuten auf eine Hodenschädigung hin. In diesen Fällen ist Puregon in der Regel nicht wirksam. Zur Überprüfung des Behandlungserfolgs wird Ihr Arzt von Ihnen möglicherweise vier bis sechs Monate nach Beginn der Behandlung eine Samenprobe zur Analyse verlangen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Puregon bei Kindern und Jugendlichen.

Anwendung von Puregon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Puregon und Clomifencitrat kann sich die Wirkung von Puregon verstärken. Nach Behandlung mit einem GnRH-Agonisten (ein Medikament, das verwendet wird, um einen zu frühen Eisprung zu verhindern) kann eine höhere Dosierung von Puregon notwendig sein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten Puregon nicht anwenden, wenn Sie bereits schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten.

Puregon kann die Bildung der Muttermilch beeinträchtigen. Es ist unwahrscheinlich, dass Puregon in die Muttermilch übergeht. Falls Sie stillen, sprechen Sie vor der Anwendung von Puregon mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Puregon Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Puregon enthält Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da große Mengen Benzylalkohol sich in Ihrem Körper anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte "metabolische Azidose").

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte "metabolische Azidose").

Puregon enthält Natrium

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

3. Wie ist Puregon anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung bei Frauen

Ihr Arzt entscheidet über die Anfangsdosis von Puregon. Diese Dosis kann im Verlauf der Behandlung angepasst werden. Weitere Einzelheiten zum Behandlungsschema sind weiter unten aufgeführt. Die Reaktion der Eierstöcke auf FSH ist von Frau zu Frau sehr verschieden. Es ist daher nicht möglich, ein für alle Patientinnen geeignetes Dosierungsschema anzugeben. Um die richtige Dosis herauszufinden, wird Ihr Arzt das Wachstum der Follikel durch Ultraschalluntersuchung und Bestimmung der Estradiolspiegel (weibliches Sexualhormon) im Blut prüfen.

- *Frauen, die keinen Eisprung haben*
Die Anfangsdosis wird von Ihrem Arzt festgelegt. Diese Dosis wird für die Dauer von mindestens 7 Tagen verabreicht. Reagieren die Eierstöcke nicht, so wird die tägliche Dosis Schritt für Schritt erhöht, bis ein Wachstum der Follikel und/oder ein Ansteigen der Estradiolplasmaspiegel eine ausreichende Reaktion erkennen lassen. Diese tägliche Dosis wird so lange beibehalten, bis ein Follikel mit ausreichender Größe vorhanden ist. Gewöhnlich genügt eine Behandlung von 7 bis 14 Tagen. Die Behandlung mit Puregon wird dann beendet und der Eisprung wird mit der Verabreichung von humanem Choriongonadotropin (hCG) herbeigeführt.
- *Assistierte Reproduktionstechniken, z. B. IVF*
Die Anfangsdosis wird von Ihrem Arzt festgelegt. Diese Dosis wird für mindestens die ersten 4 Tage beibehalten. Danach kann Ihre Dosis je nach Reaktion Ihrer Eierstöcke angepasst werden. Sobald genügend Follikel von ausreichender Größe vorhanden sind, wird die abschließende Phase der Follikelreifung durch Verabreichung von hCG eingeleitet. Die Gewinnung von Eizellen findet 34 bis 35 Stunden später statt.

Dosierung bei Männern

Puregon wird üblicherweise in einer Dosierung von 450 IE pro Woche verschrieben, meistens verteilt auf 3 Dosen von jeweils 150 IE, zusammen mit einem anderen Hormon (hCG) und für mindestens 3 bis 4 Monate. Diese Behandlungsperiode entspricht der Entwicklungszeit der Spermien und der Zeit, in der ein Behandlungserfolg erwartet werden kann. Wenn Ihre Spermienproduktion nach dieser Zeit nicht einsetzt, kann Ihre Behandlung für mindestens 18 Monate weitergeführt werden.

Wie werden die Injektionen angewendet?

Puregon Injektionslösung in Patronen wurde zur Anwendung im Puregon Pen entwickelt. Die separaten Hinweise zur Handhabung des Pens müssen gewissenhaft befolgt werden. Es darf nur klare, partikelfreie Lösung verwendet werden.

Bei Verwendung des Pens kann die Injektion unter die Haut (z. B. im unteren Bauchbereich) von Ihnen selbst oder Ihrem Partner durchgeführt werden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann und wie das zu tun ist.

Wenn Sie die Puregon-Injektionen selbst vornehmen, beachten Sie die Hinweise zur Handhabung sorgfältig, um Puregon richtig und mit geringstmöglichen Beschwerden anzuwenden.

Die erste Injektion von Puregon darf nur in Anwesenheit eines Arztes oder einer Krankenschwester erfolgen.

Eine kleine Menge des Arzneimittels kann nach Abschluss der Behandlung mit Puregon in der Patrone verbleiben, selbst wenn alle Dosen korrekt verabreicht wurden. Versuchen Sie nicht, das verbleibende Arzneimittel zu verwenden. Nach Verabreichung der letzten Dosis muss die Patrone ordnungsgemäß entsorgt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Puregon angewendet haben, als Sie sollten

Verständigen Sie sofort Ihren Arzt.

Zu hohe Dosen von Puregon können eine Überstimulation der Eierstöcke (OHSS) auslösen. Sie können dies als Schmerz im Bauchbereich bemerken. Wenn bei Ihnen Bauchschmerzen auftreten, berichten Sie dies umgehend Ihrem Arzt. Beachten Sie auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

Wenn Sie die Anwendung von Puregon vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.
→ Verständigen Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen

Eine Komplikation unter der Behandlung mit FSH ist die Überstimulation der Eierstöcke. Eine Überstimulation der Eierstöcke kann sich zu einem sogenannten **Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS)** entwickeln, das eine ernsthafte medizinische Erkrankung darstellen kann. Das Risiko kann jedoch durch sorgfältige Überwachung der Follikelentwicklung während der Behandlung verringert werden. Ihr Arzt wird für die sorgfältige Überwachung der Anzahl der heranreifenden Follikel Ultraschalluntersuchungen Ihrer Eierstöcke durchführen. Ihr Arzt wird möglicherweise auch Ihre Hormonspiegel im Blut überwachen. Schmerzen im Bereich des Magens, Übelkeit oder Durchfall sind die ersten Anzeichen. In schwerwiegenderen Fällen kann es weiterhin zu einer Vergrößerung der Eierstöcke, einer Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle und/oder im Brustkorb (die zu einer plötzlichen Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsansammlung führen kann) und Blutgerinnseln im Kreislauf kommen (siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

→ Verständigen Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie Schmerzen im Bauchbereich oder eines der anderen Symptome einer Überstimulation haben, auch wenn diese erst einige Tage nach der letzten Injektion auftreten.

Bei Frauen:

Häufige Nebenwirkungen (1 bis 10 Behandelte von 100)

- Kopfschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Bluterguss, Schmerzen, Rötung, Schwellung, Juckreiz)
- Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)
- Schmerzen im Beckenbereich
- Bauchschmerzen und/oder Völlegefühl

Gelegentliche Nebenwirkungen (1 bis 10 Behandelte von 1.000)

- Brustbeschwerden (einschließlich Druckempfindlichkeit)
- Durchfall, Verstopfung oder Magenbeschwerden
- Vergrößerung der Gebärmutter
- Übelkeit
- Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautausschlag, Rötung, Quaddeln, Juckreiz)
- Eierstockzysten oder vergrößerte Eierstöcke
- Torsion (Drehung) des Eierstocks
- Blutungen aus der Scheide

Seltene Nebenwirkungen (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

- Blutgerinnsel (Blutgerinnsel können auch auftreten, ohne dass eine unerwünschte Überstimulation der Eierstöcke vorliegt – siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 2.)

Darüber hinaus wurde über Schwangerschaften außerhalb der Gebärmutter (ektopische Schwangerschaften), Fehlgeburt und Mehrlingsschwangerschaften berichtet. Diese Nebenwirkungen werden nicht mit der Anwendung von Puregon, sondern mit der Assistierte Reproduktionstechnik (ART) oder der anschließenden Schwangerschaft in Verbindung gebracht.

Bei Männern:

Häufige Nebenwirkungen (1 bis 10 Behandelte von 100)

- Akne
- Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Verhärtung und Schmerz)
- Kopfschmerzen
- Hautausschlag
- Gewisse Größenzunahme der Brust
- Hodenzysten

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Puregon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Lagerung beim Apotheker

Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.

Aufbewahrung beim Patienten

Es gibt zwei Möglichkeiten:

1. Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.
2. Einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten nicht über 25 °C (bei Raumtemperatur) lagern.

Machen Sie sich eine Notiz, ab wann Sie das Arzneimittel außerhalb des Kühlschranks lagern.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren.

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

Bitte tragen Sie den Tag des erstmaligen Gebrauchs der Patrone – wie in der Gebrauchsanweisung des Puregon Pen beschrieben – in Ihr Behandlungstagebuch ein.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Gebrauchte Nadeln sind sofort nach der Injektion zu entsorgen.

Mischen Sie keine anderen Arzneimittel zum Inhalt der Patronen.

Leere Patronen dürfen nicht wieder gefüllt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Puregon enthält

- Jede Patrone enthält den Wirkstoff Follitropin beta, ein Hormon, das als follikelstimulierendes Hormon (FSH) bekannt ist, in einer Stärke von 833 IE/ml wässriger Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumcitrat, Methionin, Polysorbat 20 und Benzylalkohol in Wasser für Injektionszwecke. Der pH-Wert wurde, sofern erforderlich, mit Natriumhydroxid und/oder Salzsäure eingestellt.

Wie Puregon aussieht und Inhalt der Packung

Puregon Injektionslösung (Injektionszubereitung) ist eine klare farblose Flüssigkeit. Es wird in einer Patrone aus Glas bereitgestellt. Es ist in einer Packung mit 1 Patrone verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica
Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.