

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 50 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 100 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 5 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

### Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 75 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 150 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 7,5 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

### Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 100 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 200 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 10 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

### Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 150 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 300 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 15 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

### Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 200 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 400 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 20 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

### Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

Een injectieflacon bevat 225 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,5 ml waterige oplossing. Dit komt overeen met een sterkte van 450 IE/ml. Eén injectieflacon bevat 22,5 microgram eiwit (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit). De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).  
Een heldere en kleurloze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### *Bij volwassen vrouwen:*

Puregon kan worden toegepast om vruchtbaarheidsstoornissen in de vrouw te behandelen in de volgende klinische gevallen:

- Anovulatie (ook ten gevolge van het Polycysteus Ovarium Syndroom, PCOS), indien behandeling met clomifeencitraat geen resultaat heeft gehad.
- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, teneinde meervoudige follikelrijping te bewerkstelligen bij kunstmatige voortplantingstechnieken [bijvoorbeeld *in-vitro*fertilisatie gevolgd door embryo-transfer (IVF/ET), 'gamete intra-fallopian transfer' (GIFT) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)].

#### *Bij volwassen mannen:*

- Deficiënte spermatogenese veroorzaakt door hypogonadotroop hypogonadisme.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Puregon dient te worden gestart onder supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsproblemen.

De eerste injectie van Puregon dient te worden gegeven onder directe medische supervisie.

### Dosering

#### *Dosering voor de vrouw*

Zowel inter- als intra-individueel komen grote verschillen voor in de reactie van het ovarium op exogene gonadotrofinen. Dit maakt het onmogelijk een eensluidend doseringsschema aan te bevelen. De dosering moet derhalve individueel worden aangepast, al naar gelang de reactie van het ovarium. Dit vereist echografische beoordeling van de folliculaire ontwikkeling. Het gelijktijdig bepalen van de estradiolserumspiegels kan eveneens van nut zijn.

Op basis van de resultaten van vergelijkende klinische studies wordt aanbevolen om gedurende een kortere behandelingsperiode een lagere totale dosis Puregon te geven dan algemeen gebruikelijk is voor urinaire FSH, niet alleen met het oog op een optimale follikelontwikkeling maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te verminderen (zie rubriek 5.1).

Klinische ervaring met Puregon is voor beide indicaties gebaseerd op ten hoogste drie behandelingscycli. Praktijkervaring met IVF laat zien dat het behandelingssucces gelijk blijft gedurende de eerste vier pogingen en daarna geleidelijk afneemt.

- Anovulatie  
In het algemeen wordt een sequentieel behandelingsschema aanbevolen beginnend met de

dagelijkse toediening van 50 IE Puregon. Deze dosis wordt gedurende ten minste 7 dagen gehandhaafd. Indien er geen ovariële respons optreedt, wordt de dagelijkse dosis geleidelijk verhoogd totdat de follikelgroei en/of de estradiolplasmaconcentratie voldoende farmacodynamische respons aangeven. Een toename in estradiolspiegels van 40-100 % per dag wordt optimaal geacht. De dagdosis wordt dan verder aangehouden totdat pre-ovulatoire omstandigheden worden bereikt. Pre-ovulatoire omstandigheden zijn bereikt indien met behulp van echoscopie een dominante follikel van minstens 18 mm in diameter wordt gezien en/of estradiol plasmaspiegels van 300-900 picogram/ml (1000-3000 pmol/l) worden bereikt. Meestal is een behandelperiode van 7-14 dagen voldoende om dit te bereiken. De toediening van Puregon wordt dan gestaakt, waarna ovulatie kan worden opgewekt door toediening van een dosis humaan choriongonadotrofine (hCG).

Indien het aantal reagerende follikels te groot is of de estradiolspiegels te snel stijgen, dat wil zeggen indien de dagelijkse toename gedurende 2 of 3 dagen meer dan 100 % bedraagt, moet de dagelijkse dosis worden verlaagd.

Omdat follikels met een diameter groter dan 14 mm in principe tot zwangerschap kunnen leiden bestaat bij multipale pre-ovulatoire follikels groter dan 14 mm de kans op meerlingzwangerschappen. In dat geval dient geen hCG te worden gegeven en moet bevruchting worden vermeden, teneinde een meervoudige zwangerschap te voorkomen.

- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij medisch geassisteerde voortplantingstechnieken  
Er worden verschillende protocollen toegepast. Een aanvangsdosis van 100 tot 225 IE wordt aanbevolen voor ten minste de eerste vier dagen. Daarna kan de dosis per individu worden aangepast al naar gelang de reactie van het ovarium. In klinische studies is aangetoond dat onderhoudsdoseringen variërend van 75 tot 375 IE gedurende 6 tot 12 dagen in het algemeen voldoende zijn alhoewel een meer langdurige behandeling noodzakelijk kan zijn. Puregon kan alleen worden gegeven of, ter voorkoming van een premature LH-piek, in combinatie met een GnRH-agonist of antagonist. Bij gebruik van een GnRH-agonist, kan in totaal een hogere dosis Puregon nodig zijn voor het opwekken van een adequate follikelreactie. De ovariële respons wordt gevolgd met behulp van echoscopie. Gelijktijdige bepaling van de estradiolserumspiegels kan eveneens van nut zijn. Indien door middel van echoscopie de aanwezigheid van minstens drie follikels van 16-20 mm wordt vastgesteld en er een goede estradiolrespons is (een plasmaspiegel van 300-400 picogram/ml (1000-1300 pmol/l) voor elke follikel groter dan 18 mm in diameter), kan de laatste fase in de follikelrijping worden geïnduceerd. Dit gebeurt door toediening van hCG. Ovumaspiratie vindt 34-35 uur later plaats.

#### *Dosering voor de man*

Puregon dient in een dosis van 450 IE/week gegeven te worden, bij voorkeur verdeeld over 3 doseringen van 150 IE, tezamen met hCG. De behandeling met Puregon en hCG dient ten minste 3 tot 4 maanden voortgezet te worden voordat enige verbetering in spermatogenese verwacht kan worden. Voor het evalueren van het effect van de behandeling wordt semenanalyse aanbevolen 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling. Wanneer een patiënt na deze periode geen respons heeft vertoond, kan de combinatietherapie worden voortgezet; huidige klinische ervaring geeft aan dat er een behandeling van minstens 18 maanden of langer nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevant gebruik van Puregon bij pediatrische patiënten voor de goedgekeurde indicatie.

#### Wijze van toediening

Om pijnlijke injecties te voorkomen en om lekkage vanuit de injectieplaats zoveel mogelijk te beperken moet Puregon langzaam intramusculair of subcutaan worden toegediend. Bij subcutane injectie moet de injectieplaats worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen. Oplossing dat niet wordt gebruikt dient verwijderd te worden.

Subcutane toediening van Puregon kan worden uitgevoerd door de patiënt zelf of door de partner, mits zij goed geïnstrueerd zijn door de arts. Zelftoediening van Puregon dient alleen te worden uitgevoerd

door patiënten die goed gemotiveerd en voldoende geïnstrueerd zijn en die kunnen beschikken over deskundig advies.

### 4.3 Contra-indicaties

#### *Bij mannen en vrouwen*

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tumoren van het ovarium, de mammae, de uterus, de testis, de hypofyse of de hypothalamus.
- Primaire gonadale insufficiëntie.

#### *Hiernaast ook voor vrouwen*

- Vaginale bloeding, waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Ovariumcysten of vergrote ovaria, niet gerelateerd aan het Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS).
- Anatomische afwijkingen van de geslachtsorganen, waardoor zwangerschap onmogelijk is.
- Fibroïde tumoren in de uterus, waardoor zwangerschap niet mogelijk is.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Overgevoeligheidsreacties voor antibiotica

- Puregon kan sporen streptomycine en/of neomycine bevatten. Deze antibiotica kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken bij daarvoor gevoelige personen.

#### Onvruchtbaarheidsevaluatie voor start van de behandeling

- Vóór het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar op geschikte wijze vastgesteld te worden. In het bijzonder moeten de patiënten worden gecontroleerd op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus, en moet passende specifieke behandeling worden gegeven.

#### *Bij vrouwen*

#### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

OHSS is een medische aandoening die zich onderscheidt van een ongecompliceerde ovariumvergroting. Klinische tekenen en symptomen van lichte en matige OHSS zijn buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige ovariumvergroting en ovariumcysten. Ernstige OHSS kan levensbedreigend zijn. Klinische symptomen van ernstige OHSS zijn grote ovariumcysten, acute buikpijn, ascites, pleurale effusie, hydrothorax, dyspneu, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan in samenhang met OHSS een veneuze of arteriële trombo-embolie optreden. Voorbijgaande afwijkingen van de resultaten van leverfunctieonderzoeken die indicatief zijn voor leverdysfunctie zijn gemeld in samenhang met OHSS, met of zonder morfologische veranderingen bij leverbiopsie.

OHSS kan worden veroorzaakt door toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG) en door zwangerschap (endogeen hCG). Doorgaans treedt vroege OHSS op binnen 10 dagen na het toedienen van hCG en kan gepaard gaan met een sterke ovariële reactie op gonadotropinestimulatie. Late OHSS treedt meer dan 10 dagen na hCG-toediening op, als gevolg van de hormonale veranderingen in de zwangerschap. Vanwege het risico op OHSS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven.

Vrouwen met bekende risicofactoren voor een hoge ovariële respons kunnen bijzonder vatbaar zijn voor het ontwikkelen van OHSS tijdens of na de behandeling met Puregon. Voor vrouwen die de eerste cyclus van ovariële stimulatie ondergaan en voor wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt nauwlettende controle van vroege tekenen en symptomen van OHSS aanbevolen.

Om de kans op OHSS te verkleinen moet voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling echografisch de ontwikkeling van follikels worden bepaald. Het gelijktijdig meten van de estradiolserumspiegel kan eveneens van nut zijn. Bij kunstmatige voortplantingstechnieken (Assisted Reproductive Technology, ART) is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van OHSS bij 18 of meer follikels met een diameter van 11 mm of groter. Wanneer er in totaal 30 of meer follikels worden aangetroffen, is het raadzaam de toediening van hCG achterwege te laten.

Afhankelijk van de ovariële respons kunnen de onderstaande maatregelen overwogen worden om OHSS te verminderen:

- verdere stimulatie met een gonadotrofinepreparaat maximaal 3 dagen staken ('coasting');
- niet toedienen van hCG en de behandelingscyclus annuleren;
- een dosis urinair hCG van minder dan 10.000 IE toedienen voor de inductie van de uiteindelijke oöcytrijping, bijvoorbeeld 5000 IE urinair hCG of 250 microgram rec-hCG (equivalent aan ongeveer 6500 IE urinair hCG);
- de nieuwe embryo-transfer annuleren en alle embryo's cryopreserveren voor toekomstige embryo-transfer;
- vermijden van hCG-toediening voor ondersteuning in de luteale fase.

Indien OHSS zich ontwikkelt, moeten de geschikte standaard maatregelen voor de behandeling van OHSS worden genomen en gevolgd.

#### Meerlingzwangerschap

Meerlingzwangerschappen en –geboortes zijn gemeld bij alle gonadotrofinebehandelingen, waaronder Puregon. Meerlingzwangerschappen, met name die met hoge aantallen, leiden tot een verhoogd risico op nadelige maternale (complicaties bij de zwangerschap en bevalling) en perinatale effecten (laag geboortegewicht). Voor anovulatoire vrouwen die een ovulatie-inductiebehandeling ondergaan, kan het controleren van de folliculaire ontwikkeling met transvaginale echoscopie helpen bij het bepalen van het al dan niet voortzetten van de cyclus om zodoende het risico op meerlingzwangerschap te verminderen. Het gelijktijdig bepalen van de estradiolserumspiegel kan eveneens van nut zijn. Voor aanvang van de behandeling dient op deze mogelijke risico's te worden gewezen.

Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerlingzwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal ingebrachte embryo's. Wanneer het gebruikt wordt voor een ovulatie-inductiecyclus, zou geschikte aanpassing(en) van de dosis FSH de rijping van meerdere follikels moeten voorkomen.

#### Ectopische zwangerschap

Onvruchtbare vrouwen die worden behandeld met ART hebben een hogere incidentie van ectopische zwangerschappen. Het is daarom van belang om in een vroeg stadium door middel van echoscopie vast te stellen of de vrucht zich in de uterus bevindt.

#### Spontane abortus

Bij behandeling in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken is het percentage miskramen hoger dan normaal.

#### Vasculaire complicaties

Tromboembolische voorvallen die wel of niet in verband zijn gebracht met OHSS, zijn gemeld na behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon. Intravasculaire trombose, wat kan ontstaan in veneuze of arteriële bloedvaten, kan een verminderde bloedstroom naar vitale organen of ledematen veroorzaken. Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor tromboembolische voorvallen, zoals persoonlijke of familieanamnese, ernstige obesitas of trombofilie, kan behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon, het risico op tromboembolische voorvallen verhogen. Bij deze vrouwen moeten de voordelen van het toedienen van gonadotrofines, waaronder Puregon, worden afgewogen tegen de risico's. Wel dient hierbij te worden opgemerkt dat zwangerschap op zichzelf ook een verhoogd risico op trombose geeft.

### Congenitale malformaties

De incidentie van aangeboren afwijkingen na ART zou iets hoger kunnen zijn dan na spontane concepties. Hieraan kunnen verschillen in eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld leeftijd van de moeder of eigenschappen van het sperma) en een verhoogde kans op meerlingzwangerschappen ten grondslag liggen.

### Ovariumtorsie

Ovariumtorsie is gemeld na behandeling met gonadotrofines waaronder Puregon. Ovariumtorsie kan geassocieerd worden met andere risicofactoren zoals OHSS, zwangerschap, eerdere abdominale chirurgie, ovariumtorsie in de anamnese, en eerder doorgemaakte of bestaande ovariumcysten en polycysteuze eierstokken. Schade aan de eierstok veroorzaakt door een verminderde bloedtoevoer kan beperkt worden door vroege diagnose en onmiddellijke detorsie.

### Neoplasmata van het ovarium en andere voortplantingsorganen

Er zijn benigne en maligne neoplasmata van het ovarium en van andere voortplantingsorganen gerapporteerd bij vrouwen die meerdere infertiliteitsbehandelingen hebben ondergaan. Het is niet bewezen dat behandeling met gonadotrofines het risico op deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen verhoogt.

### Andere medische aandoeningen

Medische aandoeningen die een zwangerschap contra-indiceren moeten ook worden geëvalueerd alvorens te starten met de behandeling met Puregon.

### *Bij mannen*

#### Primair testiculair falen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH in mannen wijst op primaire testiculaire insufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op de combinatie Puregon/hCG.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van Puregon en clomifeencitraat kan de follikelreactie versterken. Bij een door een GnRH-agonist geïnduceerde suppressie van de hypofyse kan een hogere dosis Puregon nodig zijn om een adequate follikelreactie te bewerkstelligen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vruchtbaarheid

Puregon wordt gebruikt bij de behandeling van vrouwen die ovulatie-inductie of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken. Bij mannen wordt Puregon gebruikt bij de behandeling van deficiënte spermatogenese veroorzaakt door hypogonadotroop hypogonadisme. Voor dosering en wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

### Zwangerschap

Puregon is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. In geval van onbedoelde blootstelling tijdens zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van recombinant FSH uit te sluiten hoewel er tot op heden geen bijzondere malformatieve effecten zijn gerapporteerd. In dierstudies zijn geen teratogene effecten waargenomen.

### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens uit klinische of dierstudies over de uitscheiding van follitropine bèta in de moedermelk. Vanwege het hoge moleculair gewicht is het onwaarschijnlijk dat follitropine bèta in de humane melk uitgescheiden wordt. In het geval dat follitropine bèta in humane melk uitgescheiden zou worden, zou het worden afgebroken in het maagdarmkanaal van het kind. Follitropine bèta zou een effect kunnen hebben op de productie van moedermelk.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Puregon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Intramusculaire of subcutane toediening van Puregon, kan aanleiding geven tot lokale reacties op de injectieplaats (3 % van alle behandelde patiënten). Deze lokale reacties zijn over het algemeen licht en van tijdelijke aard. Systemische overgevoelighedsreacties zijn niet vaak waargenomen (ongeveer 0,2 % van alle patiënten die behandeld zijn met follitropine bèta).

##### *Behandeling van vrouwen:*

Bij ongeveer 4 % van de vrouwen die in klinische studies met follitropine bèta zijn behandeld, zijn tekenen en symptomen van het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS) waargenomen (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen gerelateerd aan dit syndroom zijn pijn en/of congestie in het bekkengebied, buikpijn en/of een opgezette buik, borstklachten en vergrote eierstokken.

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies met follitropine bèta bij vrouwen zijn weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale distensie Buikpijn
	Soms	Buikklachten Obstipatie Diarree Misselijkheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	OHSS Bekkenpijn
	Soms	Borstklachten <sup>1</sup> Metrorragie Ovariumcyste Eierstokvergroting Ovariumtorsie Baarmoedervergroting Vaginale bloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats <sup>2</sup>
	Soms	Systemische overgevoelighedsreacties <sup>3</sup>

1. Borstklachten zoals gevoeligheid, pijn en/of congestie en tepelpijn
2. Lokale reacties op de injectieplaats zoals kneuzing, pijn, roodheid, zwelling en jeuk
3. Systemische overgevoelighedsreacties zoals erytheem, urticaria, huiduitslag en pruritus

Ectopische zwangerschappen, miskramen en meerlingzwangerschappen zijn ook gerapporteerd. Deze worden toegeschreven aan de kunstmatige voortplantingstechniek of de daaropvolgende zwangerschap.



Net als met andere gonadotrofines, is het optreden van trombo-embolie sporadisch in verband gebracht met follitropine bèta /hCG therapie.

#### *Behandeling van mannen:*

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in een klinische studie met follitropine bèta bij mannen (30 patiënten gedoseerd) zijn weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie <sup>1</sup>	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Acne Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Epididymale cyste Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats <sup>2</sup>

1. Bijwerkingen die eenmalig gerapporteerd zijn, hebben de frequentie 'vaak' omdat een enkele melding de frequentie verhoogt tot groter dan 1 %
2. Lokale reacties op injectieplaats waaronder verharding en pijn

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over acute toxiciteit bij de mens, maar aangetoond is dat de acute toxiciteit van Puregon en van urinaire gonadotrofinepreparaten in dierstudies zeer laag is. Een te hoge dosis FSH kan leiden tot hyperstimulatie van de ovaria (zie rubriek 4.4).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotrofines, ATC-code: G03G A06.

Puregon bevat recombinant FSH. De werkzame stof wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie, gebruik makend van een Chinese hamster-ovariumcellijn waarin de genen voor de beide menselijke FSH-subeenheden tot expressie worden gebracht. De primaire aminozuurvolgorde is identiek aan die van natuurlijk humaan FSH. Er zijn kleine verschillen in de suikerzijketens vastgesteld.

#### Werkingsmechanisme

FSH is noodzakelijk voor normale follikelgroei en -rijping, en voor de gonadale steroïdproductie. Bij de vrouw zijn de FSH-plasmaspiegels mede bepalend voor het tijdstip van aanvang en de duur van de follikelontwikkeling en daarmee voor het aantal follikels dat tot rijping komt, en voor het moment waarop follikels pre-ovulatoire kenmerken krijgen. Puregon kan derhalve worden gebruikt om de follikelrijping en de steroïdproductie te stimuleren in bepaalde gevallen van een gestoorde gonadale functie. Voorts kan Puregon worden gebruikt bij kunstmatige voortplantingstechnieken om de

gelijktijdige ontwikkeling van meerdere follikels te bewerkstelligen [bijvoorbeeld bij *in-vitro*fertilisatie gevolgd door embryo-transfer (IVF/ET), bij 'gamete intra-fallopian transfer' (GIFT), en bij intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)]. Een behandeling met Puregon wordt meestal gevolgd door toediening van een hCG-preparaat, teneinde de laatste fase in de follikelrijping, te weten hervatting van de meiose en vervolgens ovulatie, te induceren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies waarbij recFSH (follitropine bèta) en urinair FSH werden vergeleken voor gecontroleerde ovariële stimulatie bij vrouwen die deelnamen aan een programma voor kunstmatige voortplantingstechnieken (ART) en voor ovulatie-inductie (zie onderstaande tabellen 1 en 2), had Puregon een sterker effect dan urinair FSH zoals gemeten aan de hand van een lagere totale dosis en een kortere benodigde behandelingsperiode om follikelrijping te induceren.

Voor wat betreft gecontroleerde ovariële stimulatie, resulteerde Puregon in een hoger aantal geogste eicellen bij een lagere totale dosis en een kortere behandelingsperiode in vergelijking met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie 37.608 (gerandomiseerde, groepenvergelijkende klinische studie ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van Puregon met die van urinair FSH bij gecontroleerde ovariële stimulatie).

	<b>Puregon (n = 546)</b>	<b>u-FSH (n = 361)</b>
Gemiddeld aantal geogste eicellen	10,84*	8,95
Gemiddelde totale dosis (aantal ampullen van 75 IE)	28,5*	31,8
Gemiddelde duur van FSH-stimulatie (dagen)	10,7*	11,3

\* De verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ).

Voor wat betreft ovulatie-inductie, resulteerde Puregon in een lagere mediane totale dosis en een kortere mediane behandelingsperiode in vergelijking met urinair FSH.

Tabel 2: Resultaten van studie 37.609 (gerandomiseerde, groepenvergelijkende klinische studie ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van Puregon met die van urinair FSH bij ovulatie-inductie).

	<b>Puregon (n = 105)</b>	<b>u-FSH (n = 66)</b>
Gemiddeld aantal follikels $\geq 12$ mm	3,6*	2,6
$\geq 15$ mm	2,0	1,7
$\geq 18$ mm	1,1	0,9
Mediane totale dosis (IE) <sup>a</sup>	750*	1035
Mediane behandelingsperiode (dagen) <sup>a</sup>	10,0*	13,0

\* De verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ).

<sup>a</sup> Alleen vrouwen bij wie ovulatie geïnduceerd werd (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na intramusculaire of subcutane toediening van Puregon worden maximale FSH-concentraties binnen ongeveer 12 uur bereikt. Na intramusculaire toediening van Puregon zijn de maximum FSH concentraties bij mannen hoger en worden eerder bereikt dan bij vrouwen. Vanwege de vertraagde

afgifte uit de injectieplaats en de relatief lange eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 uur (uiteenlopend van 12 tot 70 uur), blijven de FSH-plasmaspiegels verhoogd gedurende 24 tot 48 uur. Als gevolg van de betrekkelijk lange eliminatiehalfwaardetijd zijn de plasmaconcentraties van FSH na herhaalde toediening van Puregon ongeveer 1,5 tot 2,5 keer hoger dan na eenmalige toediening. Deze toename draagt bij tot het bereiken van therapeutische FSH-plasmaspiegels. Er zijn geen significante farmacokinetische verschillen na intramusculaire en subcutane toediening van Puregon. In beide gevallen bedraagt de absolute biobeschikbaarheid ongeveer 77 %.

#### Distributie, biotransformatie en eliminatie

Recombinant FSH lijkt in biochemisch opzicht sterk op het endogene humane FSH en wordt op dezelfde wijze verdeeld, gemetaboliseerd en uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Eenmalige toediening van Puregon aan ratten gaf geen effecten van toxicologische betekenis te zien. Ook in studies met herhaalde toediening aan ratten (twee weken) en honden (dertien weken) van doseringen tot 100 maal de maximale humane dosis, werden geen effecten van toxicologische betekenis waargenomen. Puregon vertoont geen mutagene werking in de Ames test en in de *in-vitro* chromosoomaberratietest met humane lymfocyten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Puregon oplossing voor injectie bevat:

Sucrose

Natriumcitraat

L-methionine

Polysorbaat 20

Water voor injecties.

De pH kan bijgesteld zijn met natriumhydroxide en/of zoutzuur.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon(s) in de buitenverpakking bewaren.

Voor het gemak van de patiënt, mag Puregon door de patiënt bij 25°C of lager worden bewaard voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml oplossing in een 3 ml injectieflacon (Type I glas) met stop (chlorbutyl).

Verpakkingen van 1, 5 of 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet gebruiken indien de oplossing deeltjes bevat of indien de oplossing niet helder is.

De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/017

EU/1/96/008/018

EU/1/96/008/019

Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/020

EU/1/96/008/021

EU/1/96/008/022

Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/023

EU/1/96/008/024

EU/1/96/008/025

Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/026

EU/1/96/008/027

EU/1/96/008/028

Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/029

EU/1/96/008/030

EU/1/96/008/031

Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/032

EU/1/96/008/033

EU/1/96/008/034

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 mei 1996

Datum van laatste verlenging: 29 mei 2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

DD maand JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie  
Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie  
Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie  
Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie

Een patroon bevat een netto dosering van in totaal 150 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,18 ml waterige oplossing. De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn, in een concentratie van 833 IE/ml waterige oplossing. Dit komt overeen met 83,3 microgram eiwit/ml (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit).

### Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie

Een patroon bevat een netto dosering van in totaal 300 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,36 ml waterige oplossing. De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn, in een concentratie van 833 IE/ml waterige oplossing. Dit komt overeen met 83,3 microgram eiwit/ml (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit).

### Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie

Een patroon bevat een netto dosering van in totaal 600 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 0,72 ml waterige oplossing. De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn, in een concentratie van 833 IE/ml waterige oplossing. Dit komt overeen met 83,3 microgram eiwit/ml (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit).

### Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie

Een patroon bevat een netto dosering van in totaal 900 IE recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) in 1,08 ml waterige oplossing. De oplossing voor injectie bevat de werkzame stof follitropine bèta, geproduceerd door een biotechnologisch gemodificeerde Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellijn, in een concentratie van 833 IE/ml waterige oplossing. Dit komt overeen met 83,3 microgram eiwit/ml (specifieke *in vivo* bioactiviteit gelijk aan ongeveer 10.000 IE FSH/mg eiwit).

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).  
Een heldere en kleurloze oplossing.  
In patronen, voor gebruik in combinatie met een pen-injector.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

*Bij volwassen vrouwen:*

Puregon kan worden toegepast om vruchtbaarheidsstoornissen in de vrouw te behandelen in de volgende klinische gevallen:

- Anovulatie (ook ten gevolge van het Polycysteus Ovarium Syndroom, PCOS), indien behandeling met clomifeencitraat geen resultaat heeft gehad.
- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, teneinde meervoudige follikelrijping te bewerkstelligen bij kunstmatige voortplantingstechnieken [bijvoorbeeld *in-vitro*fertilisatie gevolgd door embryo-transfer (IVF/ET), ‘gamete intra-fallopian transfer’ (GIFT) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)].

*Bij volwassen mannen:*

- Deficiënte spermatogenese veroorzaakt door hypogonadotroop hypogonadisme.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Puregon dient te worden gestart onder supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsproblemen.

De eerste injectie Puregon dient te worden gegeven onder directe medische supervisie.

### Dosering

#### *Dosering voor de vrouw*

Zowel inter- als intra-individueel komen grote verschillen voor in de reactie van het ovarium op exogene gonadotrofines. Dit maakt het onmogelijk een eensluidend doseringsschema aan te bevelen. De dosering moet derhalve individueel worden aangepast, al naar gelang de reactie van het ovarium. Dit vereist echografische beoordeling van de folliculaire ontwikkeling. Het gelijktijdig bepalen van de estradiolserumspiegels kan eveneens van nut zijn.

Bij gebruik van de pen-injector dient men zich bewust te zijn van het feit dat de pen een nauwkeurig instrument is dat precies de ingestelde dosis afgeeft. Er is aangetoond dat met de pen ongeveer 18 procent meer FSH wordt toegediend dan met een conventionele injectiespuit. Dit kan in het bijzonder van belang zijn wanneer er binnen één cyclus gewisseld wordt tussen de pen-injector en een conventionele injectiespuit. Een kleine dosisaanpassing kan met name nodig zijn als wordt overgegaan van een injectiespuit naar de pen om te voorkomen dat een te hoge dosis wordt toegediend.

Op basis van de resultaten van vergelijkende klinische studies wordt aanbevolen om gedurende een kortere behandelingsperiode een lagere totale dosis Puregon te geven dan algemeen gebruikelijk is voor urinaire FSH, niet alleen met het oog op een optimale follikelontwikkeling maar ook om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te verlagen (zie rubriek 5.1).

Klinische ervaring met Puregon is voor beide indicaties gebaseerd op ten hoogste drie behandelingscycli. Praktijkervaring met IVF laat zien dat het behandelingssucces gelijk blijft gedurende de eerste vier pogingen en daarna geleidelijk afneemt.

- Anovulatie

In het algemeen wordt een sequentieel behandelingsschema aanbevolen beginnend met de dagelijkse toediening van 50 IE Puregon. Deze dosis wordt gedurende ten minste 7 dagen gehandhaafd. Indien er geen ovariële respons optreedt, wordt de dagelijkse dosis geleidelijk verhoogd totdat de follikelgroei en/of de estradiolplasmaconcentratie voldoende farmacodynamische respons aangeven. Een toename in estradiolspiegels van 40-100 % per dag wordt optimaal geacht. De dagdosis wordt dan verder aangehouden totdat pre-ovulatoire omstandigheden worden bereikt. Pre-ovulatoire omstandigheden zijn bereikt indien met behulp van echoscopie een dominante follikel van minstens 18 mm in diameter wordt gezien en/of estradiolplasmaconcentraties van 300-900 picogram/ml (1000-3000 pmol/l) worden bereikt. Meestal is een behandelperiode van 7-14 dagen voldoende om dit te bereiken. De toediening van Puregon wordt dan gestaakt, waarna ovulatie kan worden opgewekt door toediening van een dosis humaan choriongonadotrofine (hCG).

Indien het aantal reagerende follikels te groot is of de estradiolspiegels te snel stijgen, dat wil

zeggen indien de dagelijkse toename gedurende 2 of 3 opeenvolgende dagen meer dan 100 % bedraagt, moet de dagelijkse dosis worden verlaagd.

Omdat follikels met een diameter groter dan 14 mm in principe tot zwangerschap kunnen leiden bestaat bij multipale pre-ovulatoire follikels groter dan 14 mm de kans op meerlingzwangerschappen. In dat geval dient geen hCG te worden gegeven en moet bevruchting worden vermeden, teneinde een meervoudige zwangerschap te voorkomen.

- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij medisch geassisteerde voortplantingstechnieken  
Er worden verschillende stimulatieprotocollen toegepast. Een aanvangsdosis van 100 tot 225 IE wordt aanbevolen voor ten minste de eerste vier dagen. Daarna kan de dosis per individu worden aangepast al naar gelang de reactie van het ovarium. In klinische studies is aangetoond dat onderhoudsdoseringen variërend van 75 tot 375 IE gedurende 6 tot 12 dagen voldoende zijn alhoewel een meer langdurige behandeling noodzakelijk kan zijn.  
Puregon kan alleen worden gegeven of, ter voorkoming van een premature LH-piek, in combinatie met een GnRH-agonist of antagonist. Bij gebruik van een GnRH-agonist, kan in totaal een hogere dosis Puregon nodig zijn voor het opwekken van een adequate follikelreactie. De ovariële respons wordt gevolgd met behulp van echoscopie. Gelijktijdige bepaling van de estradiolserumspiegels kan eveneens van nut zijn. Indien door middel van echoscopie de aanwezigheid van minstens drie follikels van 16-20 mm wordt vastgesteld en er een goede estradiolrespons is (een plasmaspiegel van 300-400 picogram/ml (1000-1300 pmol/l) voor elke follikel groter dan 18 mm in diameter), kan de laatste fase in de follikelrijping worden geïnduceerd. Dit gebeurt door toediening van hCG. Ovumspiratie vindt 34-35 uur later plaats.

#### *Dosering voor de man*

Puregon dient in een dosis van 450 IE/week gegeven te worden, bij voorkeur verdeeld over 3 doseringen van 150 IE, tezamen met hCG. De behandeling met Puregon en hCG dient ten minste 3 tot 4 maanden voortgezet te worden voordat enige verbetering in spermatogenese verwacht kan worden. Voor het evalueren van het effect van de behandeling wordt semenanalyse aanbevolen 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling. Wanneer een patiënt na deze periode geen respons heeft vertoond, kan de combinatietherapie worden voortgezet; huidige klinische ervaring geeft aan dat er een behandeling van minstens 18 maanden of langer nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevant gebruik van Puregon bij pediatrische patiënten voor de goedgekeurde indicatie.

#### Wijze van toediening

Puregon oplossing voor injectie in patronen is ontwikkeld voor het gebruik met de Puregon Pen en dient subcutaan te worden toegediend. De injectieplaats dient te worden afgewisseld om lipo-atrofie te voorkomen.

Gebruikmakend van de pen kan Puregon door de patiënt zelf worden toegediend mits goed geïnstrueerd door de arts.

### **4.3 Contra-indicaties**

#### *Bij mannen en vrouwen*

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Tumoren van het ovarium, de mammae, de uterus, de testis, de hypofyse of de hypothalamus.
- Primaire gonadale insufficiëntie.

#### *Hiernaast ook voor vrouwen*

- Vaginale bloeding, waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Ovariumcysten of vergrote ovaria, niet gerelateerd aan het Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS).



- Anatomische afwijkingen van de geslachtsorganen, waardoor zwangerschap onmogelijk is.
- Fibroïde tumoren in de uterus, waardoor zwangerschap niet mogelijk is.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Overgevoeligheidsreacties voor antibiotica

- Puregon kan sporen streptomycine en/of neomycine bevatten. Deze antibiotica kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken bij daarvoor gevoelige personen.

##### Onvruchtbaarheidsevaluatie voor start van de behandeling

- Vóór het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar op geschikte wijze vastgesteld te worden. In het bijzonder moeten de patiënten worden gecontroleerd op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus, en moet passende specifieke behandeling worden gegeven.

##### *Bij vrouwen*

##### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

OHSS is een medische aandoening die zich onderscheidt van een ongecompliceerde ovariumvergroting. Klinische tekenen en symptomen van lichte en matige OHSS zijn buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige ovariumvergroting en ovariumcysten. Ernstige OHSS kan levensbedreigend zijn. Klinische symptomen van ernstige OHSS zijn grote ovariumcysten, acute buikpijn, ascites, pleurale effusie, hydrothorax, dyspneu, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan in samenhang met OHSS een veneuze of arteriële trombo-embolie optreden. Voorbijgaande afwijkingen van de resultaten van leverfunctieonderzoeken die indicatief zijn voor leverdysfunctie zijn gemeld in samenhang met OHSS, met of zonder morfologische veranderingen bij leverbiopsie.

OHSS kan worden veroorzaakt door toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG) en door zwangerschap (endogeen hCG). Doorgaans treedt vroege OHSS op binnen 10 dagen na het toedienen van hCG en kan gepaard gaan met een sterke ovariële reactie op gonadotropinestimulatie. Late OHSS treedt meer dan 10 dagen na hCG-toediening op, als gevolg van de hormonale veranderingen in de zwangerschap. Vanwege het risico op OHSS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven.

Vrouwen met bekende risicofactoren voor een hoge ovariële respons kunnen bijzonder vatbaar zijn voor het ontwikkelen van OHSS tijdens of na de behandeling met Puregon. Voor vrouwen die de eerste cyclus van ovariële stimulatie ondergaan en voor wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt nauwlettende controle van vroege tekenen en symptomen van OHSS aanbevolen.

Om de kans op OHSS te verkleinen moet voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling echografisch de ontwikkeling van follikels worden bepaald. Het gelijktijdig meten van de estradiolserumspiegel kan eveneens van nut zijn. Bij kunstmatige voortplantingstechnieken (Assisted Reproductive Technology, ART) is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van OHSS bij 18 of meer follikels met een diameter van 11 mm of groter. Wanneer er in totaal 30 of meer follikels worden aangetroffen, is het raadzaam de toediening van hCG achterwege te laten.

Afhankelijk van de ovariële respons kunnen de onderstaande maatregelen overwogen worden om OHSS te verminderen:

- verdere stimulatie met een gonadotrofinepreparaat maximaal 3 dagen staken (coasting);
- niet toedienen van hCG en de behandelingscyclus annuleren;
- een dosis urinair hCG van minder dan 10.000 IE toedienen voor de inductie van de uiteindelijke oöcytrijping, bijvoorbeeld 5000 IE urinair hCG of 250 microgram rec-hCG (equivalent aan ongeveer 6500 IE urinair hCG);

- de nieuwe embryo-transfer annuleren en alle embryo's cryopreserveren voor toekomstige embryo-transfer;
- vermijden van hCG-toediening voor ondersteuning in de luteale fase.

Indien OHSS zich ontwikkelt, moeten de geschikte standaard maatregelen voor de behandeling van OHSS worden genomen en gevolgd.

#### Meerlingzwangerschap

Meerlingzwangerschappen en –geboortes zijn gemeld bij alle gonadotrofinebehandelingen, waaronder Puregon. Meerlingzwangerschappen, met name die met hoge aantallen, leiden tot een verhoogd risico op nadelige maternale (complicaties bij de zwangerschap en bevalling) en perinatale effecten (laag geboortegewicht). Voor anovulatoire vrouwen die een ovulatie-inductiebehandeling ondergaan, kan het controleren van de folliculaire ontwikkeling met transvaginale echoscopie helpen bij het bepalen van het al dan niet voortzetten van de cyclus om zodoende het risico op meerlingzwangerschap te verminderen. Het gelijktijdig bepalen van de estradiolserumspiegel kan eveneens van nut zijn. Voor aanvang van de behandeling dient op deze mogelijke risico's te worden gewezen.

Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerlingzwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal ingebrachte embryo's. Wanneer het gebruikt wordt voor een ovulatie-inductiecyclus, zou geschikte aanpassing(en) van de dosis FSH de rijping van meerdere follikels moeten voorkomen.

#### Ectopische zwangerschap

Onvruchtbare vrouwen die worden behandeld met ART hebben een hogere incidentie van ectopische zwangerschappen. Het is daarom van belang om in een vroeg stadium door middel van echoscopie vast te stellen of de vrucht zich in de uterus bevindt.

#### Spontane abortus

Bij behandeling in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken is het percentage miskramen hoger dan normaal.

#### Vasculaire complicaties

Tromboembolische voorvallen die wel of niet in verband zijn gebracht met OHSS, zijn gemeld na behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon. Intravasculaire trombose, wat kan ontstaan in veneuze of arteriële bloedvaten, kan een verminderde bloedstroom naar vitale organen of ledematen veroorzaken. Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor tromboembolische voorvallen, zoals persoonlijke of familieanamnese, ernstige obesitas of trombofilie, kan behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon, het risico op tromboembolische voorvallen verhogen. Bij deze vrouwen moeten de voordelen van het toedienen van gonadotrofines, waaronder Puregon, worden afgewogen tegen de risico's. Wel dient hierbij te worden opgemerkt dat zwangerschap op zichzelf ook een verhoogd risico op trombose geeft.

#### Congenitale malformaties

De incidentie van aangeboren afwijkingen na ART zou iets hoger kunnen zijn dan na spontane concepties. Hieraan kunnen verschillen in eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld leeftijd van de moeder of eigenschappen van het sperma) en een grotere kans op meerlingzwangerschappen ten grondslag liggen.

#### Ovariumtorsie

Ovariumtorsie is gemeld na behandeling met gonadotrofines waaronder Puregon. Ovariumtorsie kan geassocieerd worden met andere risicofactoren zoals OHSS, zwangerschap, eerdere abdominale chirurgie, ovariumtorsie in de anamnese, eerder doorgemaakte of bestaande ovariumcysten en polycysteuze eierstokken. Schade aan de eierstok veroorzaakt door een verminderde bloedtoevoer kan beperkt worden door vroege diagnose en onmiddellijke detorsie.

#### Neoplasmata van het ovarium en andere voortplantingsorganen

Er zijn benigne en maligne neoplasmata van het ovarium en van andere voortplantingsorganen gerapporteerd bij vrouwen die meerdere infertiliteitsbehandelingen hebben ondergaan. Het is niet bewezen dat behandeling met gonadotrofines het risico op deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen verhoogt.

#### Andere medische aandoeningen

Medische aandoeningen die een zwangerschap contra-indiceren moeten ook worden geëvalueerd alvorens te starten met de behandeling met Puregon.

#### *Bij mannen*

#### Primair testiculair falen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH in mannen wijst op primaire testiculaire insufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op de combinatie Puregon/hCG.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van Puregon en clomifeencitraat kan de follikelreactie versterken. Bij een door een GnRH-agonist geïnduceerde suppressie van de hypofyse kan een hogere dosis Puregon nodig zijn om een adequate follikelreactie te bewerkstelligen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vruchtbaarheid

Puregon wordt gebruikt bij de behandeling van vrouwen die ovulatie-inductie of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken. Bij mannen wordt Puregon gebruikt bij de behandeling van deficiënte spermatogenese veroorzaakt door hypogonadotroop hypogonadisme. Voor dosering en wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

#### Zwangerschap

Puregon is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. In geval van onbedoelde blootstelling tijdens zwangerschap zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van recombinant FSH uit te sluiten hoewel er tot op heden geen bijzondere malformatieve effecten zijn gerapporteerd. In dierstudies zijn geen teratogene effecten waargenomen.

#### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens uit klinische of dierstudies over de uitscheiding van follitropine bèta in de moedermelk. Vanwege het hoge moleculair gewicht is het onwaarschijnlijk dat follitropine bèta in de humane melk uitgescheiden wordt. In het geval dat follitropine bèta in humane melk uitgescheiden zou worden, zou het worden afgebroken in het maagdarmkanaal van het kind. Follitropine bèta zou een effect kunnen hebben op de productie van moedermelk.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Puregon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Intramusculaire of subcutane toediening van Puregon, kan aanleiding geven tot lokale reacties op de injectieplaats (3 % van alle behandelde patiënten). Deze lokale reacties zijn over het algemeen licht en van tijdelijke aard. Systemische overgevoeligheidsreacties zijn niet vaak waargenomen (ongeveer 0,2 % van alle patiënten die behandeld zijn met follitropine bèta).

#### *Behandeling van vrouwen:*

Bij ongeveer 4 % van de vrouwen die in klinische studies met follitropine bèta zijn behandeld, zijn tekenen en symptomen van het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS) waargenomen (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen gerelateerd aan dit syndroom zijn pijn en/of congestie in het bekkengebied, buikpijn en/of een opgezette buik, borstklachten en vergrote eierstokken.

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies met follitropine bèta bij vrouwen zijn weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale distensie Buikpijn
	Soms	Buikklachten Obstipatie Diarree Misselijkheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	OHSS Bekkenpijn
	Soms	Borstklachten <sup>1</sup> Metrorragie Ovariumcyste Eierstokvergroting Ovariumtorsie Baarmoedervergroting Vaginale bloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats <sup>2</sup>
	Soms	Systemische overgevoeligheidsreactie <sup>3</sup>

1. Borstklachten zoals gevoeligheid, pijn en/of congestie en tepelpijn
2. Lokale reacties op de injectieplaats zoals kneuzing, pijn, roodheid, zwelling en jeuk
3. Systemische overgevoeligheidsreactie zoals erytheem, urticaria, huiduitslag en pruritus

Ectopische zwangerschappen, miskramen en meerlingzwangerschappen zijn ook gerapporteerd. Deze worden toegeschreven aan de kunstmatige voortplantingstechniek of de daaropvolgende zwangerschap.

Net als met andere gonadotrofines, is het optreden van trombo-embolie sporadisch in verband gebracht met follitropine bèta /hCG-therapie.

*Behandeling van mannen:*

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in een klinische studie met follitropine bèta bij mannen (30 patiënten gedoseerd) zijn weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie <sup>1</sup>	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Acne Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Epididymale cyste Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats <sup>2</sup>

1. Bijwerkingen die eenmalig gerapporteerd zijn, hebben de frequentie 'vaak' omdat een enkele melding de frequentie verhoogt tot groter dan 1 %
2. Lokale reacties op injectieplaats waaronder verharding en pijn

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over acute toxiciteit bij de mens, maar aangetoond is dat de acute toxiciteit van Puregon en van urinaire gonadotrofinepreparaten in dierstudies zeer laag is. Een te hoge dosis FSH kan leiden tot hyperstimulatie van de ovaria (zie rubriek 4.4).

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotrofines, ATC-code: G03G A06.

Puregon bevat recombinant FSH. De werkzame stof wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie, gebruik makend van een Chinese hamster-ovariumcellijn waarin de genen voor de beide menselijke FSH-subeenheden tot expressie worden gebracht. De primaire aminozuurvolgorde is identiek aan die van natuurlijk humaan FSH. Er zijn kleine verschillen in de suikerzijketens vastgesteld.

#### Werkingsmechanisme

FSH is noodzakelijk voor normale follikelgroei en -rijping, en voor de gonadale steroïdproductie. Bij de vrouw zijn de FSH-plasmaspiegels mede bepalend voor het tijdstip van aanvang en de duur van de follikelontwikkeling en daarmee voor het aantal follikels dat tot rijping komt, en voor het moment waarop follikels pre-ovulatoire kenmerken krijgen. Puregon kan derhalve worden gebruikt om de follikelrijping en de steroïdproductie te stimuleren in bepaalde gevallen van een gestoorde gonadale functie. Voorts kan Puregon worden gebruikt bij kunstmatige voortplantingstechnieken om de gelijktijdige ontwikkeling van meerdere follikels te bewerkstelligen [bijvoorbeeld bij *in-vitro*fertilisatie gevolgd door embryo-transfer (IVF/ET), bij 'gamete intra-fallopian transfer' (GIFT), en bij intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)]. Een behandeling met Puregon wordt meestal gevolgd door toediening van een hCG-preparaat, teneinde de laatste fase in de follikelrijping, te weten hervatting van de meiose en vervolgens ovulatie, te induceren.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies waarbij recFSH (follitropine bèta) en urinair FSH werden vergeleken voor gecontroleerde ovariële stimulatie bij vrouwen die deelnamen aan een programma voor kunstmatige voortplantingstechnieken (ART) en voor ovulatie-inductie (zie onderstaande tabellen 1 en 2), had Puregon een sterker effect dan urinair FSH zoals gemeten aan de hand van een lagere totale dosis en een kortere benodigde behandelingsperiode om follikelrijping te induceren.

Voor wat betreft gecontroleerde ovariële stimulatie, resulteerde Puregon in een hoger aantal geogste eicellen bij een lagere totale dosis en een kortere behandelingsperiode in vergelijking met urinair FSH.

Tabel 1: Resultaten van studie 37.608 (gerandomiseerde, groepenvergelijkende klinische studie ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van Puregon met die van urinair FSH bij gecontroleerde ovariële stimulatie).

	<b>Puregon (n = 546)</b>	<b>u-FSH (n = 361)</b>
Gemiddeld aantal geogste eicellen	10,84*	8,95
Gemiddelde totale dosis (aantal ampullen van 75 IE)	28,5*	31,8
Gemiddelde duur van FSH-stimulatie (dagen)	10,7*	11,3

\* De verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ).

Voor wat betreft ovulatie-inductie, resulteerde Puregon in een lagere mediane totale dosis en een kortere mediane behandelingsperiode in vergelijking met urinair FSH.

Tabel 2: Resultaten van studie 37.609 (gerandomiseerde, groepenvergelijkende klinische studie ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van Puregon met die van urinair FSH bij ovulatie-inductie).

	<b>Puregon (n = 105)</b>	<b>u-FSH (n = 66)</b>
Gemiddeld aantal follikels $\geq 12$ mm	3,6*	2,6
$\geq 15$ mm	2,0	1,7
$\geq 18$ mm	1,1	0,9
Mediane totale dosis (IE) <sup>a</sup>	750*	1035
Mediane behandelingsperiode (dagen) <sup>a</sup>	10,0*	13,0

\* De verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ( $p < 0,05$ ).

<sup>a</sup> Alleen vrouwen bij wie ovulatie geïnduceerd werd (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na subcutane toediening van Puregon wordt een maximale FSH-concentratie binnen ongeveer 12 uur bereikt. Vanwege de vertraagde afgifte uit de injectieplaats en de eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 uur (uiteenlopend van 12 tot 70 uur), blijven de FSH-plasmaspiegels verhoogd gedurende 24 tot 48 uur. Als gevolg van de betrekkelijk lange eliminatiehalfwaardetijd zijn de plasmaconcentraties van FSH na herhaalde toediening van Puregon ongeveer 1,5 tot 2,5 keer hoger dan na eenmalige toediening. Deze toename draagt bij tot het bereiken van therapeutische FSH-plasmaspiegels.

De absolute biobeschikbaarheid na subcutane toediening van Puregon bedraagt ongeveer 77 %.

### Distributie, biotransformatie en eliminatie

Recombinant FSH lijkt in biochemisch opzicht sterk op het endogene humane FSH en wordt op dezelfde wijze verdeeld, gemetaboliseerd en uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Eenmalige toediening van Puregon aan ratten gaf geen effecten van toxicologische betekenis te zien. Ook in studies met herhaalde toediening aan ratten (twee weken) en honden (dertien weken) van doseringen tot 100 maal de maximale humane dosis, werden geen effecten van toxicologische betekenis waargenomen. Puregon vertoont geen mutagene werking in de Ames test en in de *in-vitro* chromosoomaberratietest met humane lymfocyten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Puregon oplossing voor injectie bevat:

Sucrose

Natriumcitraat

L-methionine

Polysorbaat 20

Benzylalcohol

Water voor injecties.

De pH kan bijgesteld zijn met natriumhydroxide en/of zoutzuur.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Als de patroon eenmaal is aangeprikt mag het product nog maximaal 28 dagen worden bewaard.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De patroon in de buitenverpakking bewaren.

Voor het gemak van de patiënt, mag Puregon door de patiënt bij 25 °C of lager worden bewaard voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie

0,18 ml oplossing in 1,5 ml patroon (Type I glas) met grijs rubberen piston en aluminium krimp-capsule met rubberen inleg.

Verpakking van 1 patroon en 3 naalden te gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.

Patronen bevatten minimaal 225 IE FSH activiteit in 0,270 ml waterige oplossing, voldoende voor een netto dosering van in totaal 150 IE.

#### Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie

0,36 ml oplossing in 1,5 ml patroon (Type I glas) met grijs rubberen piston en aluminium krimp-capsule met rubberen inleg.

Verpakking van 1 patroon en 6 naalden te gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.

Patronen bevatten minimaal 400 IE FSH activiteit in 0,480 ml waterige oplossing, voldoende voor een netto dosering van in totaal 300 IE.

#### Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie

0,72 ml oplossing in 1,5 ml patroon (Type I glas) met grijs rubberen piston en aluminium krimp-capsule met rubberen inleg.

Verpakking van 1 patroon en 6 naalden te gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.

Patronen bevatten minimaal 700 IE FSH activiteit in 0,840 ml waterige oplossing, voldoende voor een netto dosering van in totaal 600 IE.

#### Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie

1,08 ml oplossing in 1,5 ml patroon (Type I glas) met grijs rubberen piston en aluminium krimp-capsule met rubberen inleg.

Verpakking van 1 patroon en 9 naalden te gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.

Patronen bevatten minimaal 1025 IE FSH activiteit in 1,230 ml waterige oplossing, voldoende voor een netto dosering van in totaal 900 IE.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet gebruiken indien de oplossing deeltjes bevat of indien de oplossing niet helder is.

Puregon oplossing voor injectie is ontworpen voor gebruik in combinatie met de Puregon Pen. De instructies voor het gebruik van de pen dienen te worden opgevolgd.

Eventueel aanwezige lucht dient uit de patroon te worden verwijderd alvorens te injecteren (zie de handleiding van de pen).

Lege patronen mogen niet opnieuw gevuld worden.

Aan de Puregon patronen mogen geen andere geneesmiddelen worden toegevoegd.

Gooi naalden direct na gebruik weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/040

Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/038

Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/039

Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie

EU/1/96/008/041



**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 mei 1996

Datum van laatste verlenging: 29 mei 2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

DD maand JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKAN(TEN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN)  
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER  
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN  
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT  
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET  
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss  
Veersemeer 4, 5347 JN Oss  
Nederland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 50 IE/0,5 ml 1, 5 of 10 injectieflacons**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 0,5 ml follitropine bèta overeenkomend met:  
50 IE (100 IE/ml) recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) activiteit.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine en polysorbaat 20 in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met 0,5 ml  
5 injectieflacons met elk 0,5 ml  
10 injectieflacons met elk 0,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) en subcutaan (SC) gebruik  
De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.  
Voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/017

EU/1/96/008/018

EU/1/96/008/019

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP INJECTIEFLACON Puregon 50 IE/0,5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 50 IE/0,5 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

IM/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 75 IE/0,5 ml 1, 5 of 10 injectieflacons**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 0,5 ml follitropine bèta overeenkomend met:  
75 IE (150 IE/ml) recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) activiteit.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine en polysorbaat 20 in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met 0,5 ml  
5 injectieflacons met elk 0,5 ml  
10 injectieflacons met elk 0,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) en subcutaan (SC) gebruik  
De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.  
Voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING****Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/020

EU/1/96/008/021

EU/1/96/008/022

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP INJECTIEFLACON Puregon 75 IE/0,5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 75 IE/0,5 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

IM/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 100 IE/0,5 ml 1, 5 of 10 injectieflacons**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 0,5 ml follitropine bèta overeenkomend met:  
100 IE (200 IE/ml) recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) activiteit.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine en polysorbaat 20 in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met 0,5 ml  
5 injectieflacons met elk 0,5 ml  
10 injectieflacons met elk 0,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) en subcutaan (SC) gebruik  
De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.  
Voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/023

EU/1/96/008/024

EU/1/96/008/025

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP INJECTIEFLACON Puregon 100 IE/0,5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 100 IE/0,5 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

IM/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 150 IE/0,5 ml 1, 5 of 10 injectieflacons**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 0,5 ml follitropine bèta overeenkomend met:  
150 IE (300 IE/ml) recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) activiteit.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine en polysorbaat 20 in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met 0,5 ml  
5 injectieflacons met elk 0,5 ml  
10 injectieflacons met elk 0,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) en subcutaan (SC) gebruik  
De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.  
Voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
  2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/026  
EU/1/96/008/027  
EU/1/96/008/028

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP INJECTIEFLACON Puregon 150 IE/0,5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 150 IE/0,5 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

IM/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 200 IE/0,5 ml 1, 5 of 10 injectieflacons**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 0,5 ml follitropine bèta overeenkomend met:  
200 IE (400 IE/ml) recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) activiteit.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine en polysorbaat 20 in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met 0,5 ml  
5 injectieflacons met elk 0,5 ml  
10 injectieflacons met elk 0,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) en subcutaan (SC) gebruik  
De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.  
Voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING****Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/029  
EU/1/96/008/030  
EU/1/96/008/031

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP INJECTIEFLACON Puregon 200 IE/0,5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 200 IE/0,5 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

IM/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 225 IE/0,5 ml 1, 5 of 10 injectieflacons**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 0,5 ml follitropine bèta overeenkomend met:  
225 IE (450 IE/ml) recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) activiteit.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine en polysorbaat 20 in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met 0,5 ml  
5 injectieflacons met elk 0,5 ml  
10 injectieflacons met elk 0,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) en subcutaan (SC) gebruik  
De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.  
Voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/032  
EU/1/96/008/033  
EU/1/96/008/034

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP INJECTIEFLACON Puregon 225 IE/0,5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 225 IE/0,5 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

IM/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 150 IE/0,18 ml 1 patroon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

225 IE recombinant FSH-activiteit/0,270 ml  
Netto inhoud 150 IE

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine, polysorbaat 20 en benzylalcohol in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 patroon  
1 verpakking met 3 naalden voor pen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan (SC) gebruik  
Uitsluitend gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Als de patroon eenmaal aangeprikt is mag het product nog maximaal 28 dagen worden bewaard.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De patroon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/040

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP PATROON Puregon 150 IE/0,18 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 150 IE/0,18 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,270 ml

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 300 IE/0,36 ml 1 patroon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

400 IE recombinant FSH-activiteit/0,480 ml  
Netto inhoud 300 IE

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine, polysorbaat 20 en benzylalcohol in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 patroon  
2 verpakkingen met elk 3 naalden voor pen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan (SC) gebruik  
Uitsluitend gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Als de patroon eenmaal aangeprikt is mag het product nog maximaal 28 dagen worden bewaard.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De patroon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/038

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP PATROON Puregon 300 IE/0,36 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 300 IE/0,36 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,480 ml

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 600 IE/0,72 ml 1 patroon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

700 IE recombinant FSH-activiteit/0,840 ml  
Netto inhoud 600 IE

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine, polysorbaat 20 en benzylalcohol in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 patroon  
2 verpakkingen met elk 3 naalden voor pen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan (SC) gebruik  
Uitsluitend gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Als de patroon eenmaal aangeprikt is mag het product nog maximaal 28 dagen worden bewaard.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De patroon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/039

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP PATROON Puregon 600 IE/0,72 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 600 IE/0,72 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,840 ml

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP VOUWKARTON Puregon 900 IE/1,08 ml 1 patroon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie  
follitropine bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1025 IE recombinant FSH-activiteit/1,230 ml  
Netto inhoud 900 IE

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De oplossing bevat ook: sucrose, natriumcitraat, L-methionine, polysorbaat 20 en benzylalcohol in water voor injecties; natriumhydroxide en/of zoutzuur voor het bijstellen van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 patroon  
3 verpakkingen met elk 3 naalden voor pen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan (SC) gebruik  
Uitsluitend gebruiken in combinatie met de Puregon Pen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Als de patroon eenmaal aangeprikt is mag het product nog maximaal 28 dagen worden bewaard.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.

**Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden.

De patroon in de buitenverpakking bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/008/041

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP PATROON Puregon 900 IE/1,08 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Puregon 900 IE/1,08 ml injectievloeistof  
follitropine bèta

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1,230 ml

**6. OVERIGE**

MSD

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie**  
**Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie**  
**Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie**  
**Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie**  
**Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie**  
**Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie**  
**follitropine bèta**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Puregon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Puregon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Puregon oplossing voor injectie bevat follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH).

FSH behoort tot de groep van gonadotrofines, die belangrijk zijn voor de vruchtbaarheid en voortplanting bij mensen. Bij de vrouw is FSH nodig voor de groei en ontwikkeling van follikels in de eierstokken. Dit zijn kleine ronde blaasjes waarin zich de eicellen bevinden. Bij de man is FSH nodig voor de productie van sperma.

Puregon kan worden toegepast om vruchtbaarheidsstoornissen te behandelen in de volgende gevallen:

#### **Vrouwen**

Bij vrouwen bij wie geen eisprong (ovulatie) plaatsvindt en die niet reageren op een behandeling met clomifeencitraat, kan Puregon worden toegepast om een eisprong te laten plaatsvinden.

In het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken, zoals *in-vitro*fertilisatie (IVF; ook bekend als reageerbuisbevruchting) en andere methoden, kan Puregon bij vrouwen meerdere follikels tot ontwikkeling brengen.

#### **Mannen**

Bij mannen die door verlaagde hormoonwaarden onvruchtbaar zijn, kan Puregon worden toegepast voor de productie van sperma.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een gezwel in de eierstokken, borst, baarmoeder, teelballen/testes of hersenen (hypofyse of hypothalamus).
- U heeft hevige of onregelmatige vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft een verstoorde functie van de eierstokken, veroorzaakt door een aandoening die primair eierstokfalen wordt genoemd.
- U heeft eierstokcysten of vergrote eierstokken niet veroorzaakt door het Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS).
- U heeft afwijkingen aan de geslachtsorganen die een zwangerschap onmogelijk maken.
- U heeft vleesbomen (myomen) in de baarmoeder die een zwangerschap onmogelijk maken.
- U bent een man en onvruchtbaar als gevolg van een primaire stoornis van de teelballen/testes.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gaat gebruiken als:

- u een allergische reactie heeft gehad op bepaalde antibiotica (neomycine en/of streptomycine)
- u problemen heeft met uw hypofyse of hypothalamus, die niet onder controle zijn
- u een minder actieve schildklier heeft (hypothyreoïdie)
- uw bijniere niet goed werken (bijnierschorsinsufficiëntie)
- u een hoog gehalte prolactine in uw bloed heeft (hyperprolactinemie)
- u een ander medische aandoening heeft (zoals diabetes, hartafwijking of een ander chronische aandoening).

*Als u een vrouw bent:*

#### ***Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)***

Uw arts controleert de effecten van de behandeling regelmatig om steeds de juiste dosering Puregon te kunnen vaststellen. Mogelijk wordt regelmatig een echo van de eierstokken gemaakt. Uw arts kan ook uw hormoongehalten in uw bloed controleren. Dit is van groot belang, omdat een te hoge dosering FSH tot een zeldzaam voorkomende maar ernstige overstimulatie van de eierstokken en de vorming van grotere follikels dan normaal kan leiden. Deze ernstige medische aandoening noemt men het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS). In zeldzame gevallen kan ernstige OHSS levensbedreigend zijn. OHSS veroorzaakt plotselinge ophoping van vocht in uw buik en borstholte en kan bloedstolsels veroorzaken. Waarschuw direct uw arts als u de volgende verschijnselen opmerkt: ernstige zwelling van de buik, buikklachten, misselijkheid, plotselinge gewichtstoename door vasthouden van vocht, diarree, minder plassen of moeite met ademen, opmerkt (zie ook rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen).

→ Regelmatige controle van het effect van de FSH-behandeling helpt ovariële overstimulatie te voorkomen. Waarschuw uw arts onmiddellijk als u last krijgt van buikklachten, ook wanneer deze klachten enkele dagen na de laatste injectie met Puregon optreden.

#### ***Meerlingzwangerschap of aangeboren afwijkingen***

Na behandeling met gonadotrofine preparaten is er een verhoogde kans op een meerlingzwangerschap, zelfs wanneer één embryo wordt teruggeplaatst in de baarmoeder. Meerlingzwangerschappen dragen een verhoogd gezondheidsrisico met zich mee voor zowel de moeder als haar baby's rond het tijdstip van de geboorte. Bovendien kunnen zowel meerlingzwangerschappen als de eigenschappen van de patiënten die een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan (bijv. leeftijd van de vrouw, eigenschappen van het sperma, genetische achtergrond van beide ouders) samenhangen met een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen.



### ***Zwangerschapscomplicaties***

De kans op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (een ectopische zwangerschap) is iets verhoogd. Daarom zal uw arts een vroege echoscopie moeten doen om de mogelijkheid van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap uit te sluiten. Vrouwen die worden behandeld voor onvruchtbaarheid hebben mogelijk een iets grotere kans op het krijgen van een miskraam.

### ***Bloedstolsel (trombose)***

Bij behandeling met Puregon kan (net als bij een zwangerschap) het risico op het krijgen van een bloedstolsel (trombose) iets groter zijn. Trombose is de vorming van een bloedstolsel in een bloedvat.

Bloedstolsels kunnen ernstige medische aandoeningen veroorzaken, zoals:

- blokkade in de longen (longembolie)
- beroerte
- hartaanval
- bloedvatproblemen (tromboflebitis)
- geen bloedtoevoer (diepe veneuze trombose), wat kan leiden tot het verliezen van een arm of been.

Bespreek dit met uw arts vóór het starten van de behandeling, vooral:

- als u al weet dat u een grotere kans op trombose heeft
- als u zelf of iemand in uw directe familie, ooit trombose heeft gehad
- als u overgewicht heeft.

### ***Ovariumtorsie***

Ovariumtorsie is voorgekomen na behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon. Ovariumtorsie is het verdraaien van de eierstokken. Verdraaiing van de eierstokken kan de bloedtoevoer naar de eierstokken afsnijden.

Vertel het uw arts vóór de behandeling als:

- u ooit een ovariële overstimulatie (OHSS) heeft gehad
- u zwanger bent of zwanger denkt te zijn
- u ooit een buikoperatie heeft ondergaan
- u ooit een verdraaide eierstok heeft gehad
- u ooit of op dit moment cystes in uw eierstok(ken) heeft of heeft gehad

### ***Gezwellen in uw eierstok of in een ander voortplantingsorgaan***

Er zijn gezwellen gemeld in eierstokken of in een ander voortplantingsorgaan bij vrouwen die een vruchtbaarheidsbehandeling hebben gehad. Het is niet bekend of de behandeling met vruchtbaarheidsgeneesmiddelen het risico op deze gezwellen bij onvruchtbare vrouwen vergroot.

### ***Andere medische aandoeningen***

Vertel het ook uw arts voor de behandeling als:

- een arts u heeft verteld dat een zwangerschap gevaarlijk is voor u.

*Als u een man bent:*

### ***Mannen met te veel FSH in hun bloed***

Verhoogde concentraties FSH in het bloed wijzen op een beschadiging van de testes. Gewoonlijk is Puregon niet effectief in dergelijke gevallen. Om de effecten van de behandeling te controleren, kan uw arts u vragen om een spermamonster voor analyse, vier tot zes maanden na de start van de behandeling.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Puregon nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Wanneer Puregon wordt gebruikt in combinatie met clomifeencitraat kan het effect van Puregon worden versterkt. Als een GnRH-agonist (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een vroege eisprong te voorkomen) is toegediend, kan een hogere dosis Puregon nodig zijn.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. U mag Puregon niet gebruiken als u zwanger bent of als u vermoedt dat u zwanger zou kunnen zijn.

Puregon kan de melkproductie beïnvloeden. Het is niet waarschijnlijk dat Puregon in de moedermelk terecht komt. Als u borstvoeding geeft, vertel dit dan aan uw arts voordat u Puregon gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat Puregon effect heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

### **Puregon bevat minder dan 1 mmol natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

### **Kinderen**

Er is geen relevant gebruik van Puregon bij kinderen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Dosering voor de vrouw**

Uw startdosering wordt vastgesteld door uw arts. Deze dosering kan aangepast worden gedurende uw behandelingsperiode. Hieronder volgen nadere details over het behandelingsschema. Omdat er grote verschillen zijn tussen vrouwen wat betreft de reactie van de eierstokken op gonadotrofines, is het onmogelijk één doseringsschema aan te bevelen dat geschikt is voor iedere vrouw. Om de juiste dosering vast te stellen, controleert uw arts uw follikelgroei door middel van het maken van echo's en het bepalen van de hoeveelheid estradiol (het vrouwelijke geslachtshormoon) in het bloed.

- *Vrouwen bij wie geen eisprong plaatsvindt*  
De startdosering wordt vastgesteld door uw arts. Deze dosering wordt ten minste gedurende zeven dagen gegeven. Als er geen follikel tot ontwikkeling komt, wordt de dagelijkse dosis geleidelijk verhoogd totdat de follikelgroei en/of de hoeveelheid estradiol aangeven dat er een reactie van de eierstokken is. Deze dagdosis wordt dan aangehouden tot er een follikel van voldoende grootte is. Meestal is een behandelingsduur van 7 tot 14 dagen hiervoor voldoende. De behandeling met Puregon wordt dan stopgezet en de eisprong wordt opgewekt door toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG).
- *Kunstmatige voortplantingstechnieken, bijvoorbeeld IVF*  
De startdosering wordt vastgesteld door uw arts. Deze dosering wordt ten minste gedurende

vier dagen gegeven. Daarna kan uw dosis worden aangepast al naar gelang de reactie van uw eierstokken. Zodra er voldoende follikels van voldoende grootte zijn, kan de laatste fase in de follikelrijping worden opgewekt. Dit gebeurt door toediening van hCG. Het oogsten van de eikel(len) vindt 34-35 uur later plaats.

## Dosering voor de man

Puregon wordt gewoonlijk voorgeschreven in een dosering van 450 IE per week, meestal verdeeld over 3 doseringen van 150 IE, in combinatie met een ander hormoon (hCG), voor ten minste 3 tot 4 maanden. De behandelingsduur komt overeen met de ontwikkelingstijd van sperma en de termijn waarbinnen verbetering kan worden verwacht. Als uw spermaproductie niet is gestart na deze periode, kan uw behandeling gedurende ten minste 18 maanden worden voortgezet.

## Hoe worden de injecties toegediend

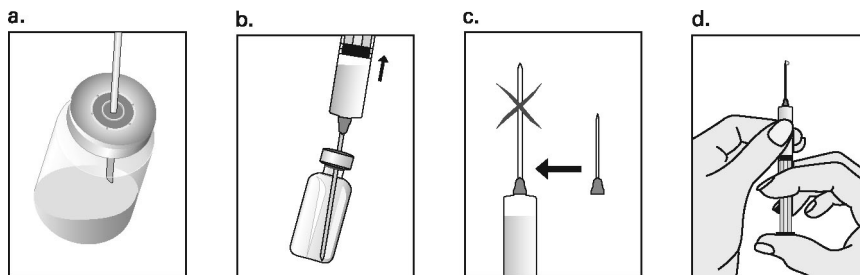
De allereerste injectie met Puregon mag uitsluitend worden toegediend in aanwezigheid van een arts of verpleegkundige. De injectie kan langzaam worden toegediend in spierweefsel (bijvoorbeeld in bil, bovenbeen of bovenarm), of onderhuids (bijvoorbeeld in de onderbuik). Bij toediening in een spier moet de injectie worden gegeven door de arts of verpleegkundige. Bij onderhuidse toediening kan de injectie, in sommige gevallen, door uzelf of uw partner worden gegeven. Uw arts zal u uitleggen wanneer en hoe u dat moet doen. Als u uzelf injecteert met Puregon, dient u de instructies voor gebruik in de volgende rubriek te volgen zodat u Puregon op de juiste wijze toedient, waarbij u de minste last heeft van de injectie.

## Instructies voor gebruik

### Stap 1 - Het klaarmaken van de injectiespuit

U dient steriele wegwerpspuiten en -naalden te gebruiken voor de toediening van Puregon. De maat van de spuit moet zo klein zijn dat de voorgeschreven dosering redelijk nauwkeurig kan worden afgelezen.

Puregon oplossing voor injectie wordt geleverd in een glazen injectieflacon. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze deeltjes bevat of troebel is. Eerst moet u het 'flip-off' dekseltje van de injectieflacon verwijderen. Plaats een naald op de spuit en prik nu de naald door de rubberstop (a). Zuig de oplossing op in de spuit (b) en vervang nu de opzuignaald door een injectienaald (c). Houd de spuit verticaal met de naald naar boven gericht en tik zachtjes tegen de zijkant om eventuele luchtbelletjes te laten opstijgen. Druk vervolgens de zuiger voorzichtig in totdat alle lucht uit de spuit is en er alleen nog Puregon-oplossing in de spuit aanwezig is (d). Indien nodig mag de zuiger nog verder worden ingedrukt, om de juiste dosering in te stellen.



### Stap 2 - De injectieplaats

De meest geschikte injectieplaats voor onderhuidse toediening is de onderbuik rond de navel (e), daar waar veel huidplooiën en vetlagen aanwezig zijn. Kies voor iedere injectie steeds een iets andere plaats.

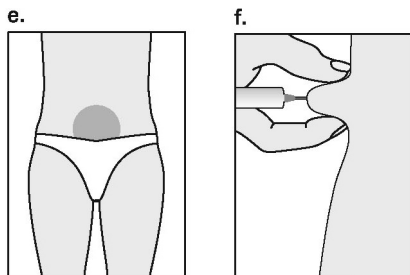
Andere injectieplaatsen zijn ook mogelijk. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen waar u kunt injecteren.

### Stap 3 - De voorbereiding van het injectiegebied

Tik een paar keer op de injectieplaats om kleine zenuwuiteinden te stimuleren. Dit vermindert de pijn wanneer de naald in de onderhuid wordt geprikt. Was uw handen en maak de injectieplaats schoon met een gaasje met een desinfecterend middel (bijvoorbeeld chloorhexidine 0,5 %) om bacteriën van het huidoppervlak te verwijderen. Maak een gebied van ongeveer 5 centimeter rond de injectieplaats schoon en laat het desinfecterend middel minimaal 1 minuut drogen voordat u verder gaat.

#### *Stap 4 - Het inbrengen van de naald*

Pak een huidplooi tussen duim en wijsvinger. Steek met de andere hand de naald in de huidplooi onder een hoek van 90 graden, zoals is weergegeven op de afbeelding (f).



#### *Stap 5 - Controle van de juiste positie van de naald*

Trek de zuiger van de spuit voorzichtig iets op om te controleren of de naald op de juiste plaats zit. Als er bloed wordt opgezogen in de spuit betekent dit dat er een adertje is aangeprikt. Trek in dat geval de naald uit de huid en druk op de injectieplaats met een gaasje met een desinfecterend middel; de bloeding houdt na ongeveer 2 minuten op. Gebruik de met bloed verontreinigde oplossing niet. Begin opnieuw met *stap 1* en gebruik een nieuwe spuit, nieuwe naalden en een nieuwe injectieflacon Puregon.

#### *Stap 6 - Het injecteren van de oplossing*

Druk de zuiger **langzaam** en gelijkmatig in. Hierdoor wordt de oplossing op de juiste manier ingespoten zonder dat het spier- of onderhuidweefsel wordt beschadigd.

#### *Stap 7 - Het verwijderen van de spuit*

Trek de naald met een snelle beweging uit de huid en druk op de injectieplaats met een gaasje met een desinfecterend middel. Een lichte massage van de huid - onderwijl nog steeds druk uitoefenend - maakt de verspreiding van de Puregon-oplossing gemakkelijker en vermindert de pijn.

Gooi eventueel overgebleven oplossing weg.  
Meng Puregon niet met andere geneesmiddelen.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het direct uw arts.

Een te hoge dosis Puregon kan leiden tot hyperstimulatie van de eierstokken (OHSS). Dit kan zich uiten in de vorm van buikklachten. Mocht u last krijgen van buikklachten, dan moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen. Zie ook rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.  
→ Waarschuw uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

Een complicatie van behandeling met FSH is hyperstimulatie van de eierstokken. Overstimulatie van de eierstokken kan ontwikkelen tot een medische aandoening die **ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)** wordt genoemd, wat een ernstig medisch probleem kan zijn. Het risico hierop kan worden verkleind door gedurende de behandeling de follikelontwikkeling nauwkeurig te controleren. Uw arts zal via echoscopie van de eierstokken nauwkeurig het aantal en de grootte van de follikels in de gaten houden. Uw arts kan hiernaast hormoonspiegels in uw bloed bepalen. Buikklachten, misselijkheid of diarree zijn de eerste verschijnselen. In ernstiger gevallen kan dit samen gaan met een vergroting van de eierstokken, ophoping van vocht in de buikholte en/of in de borstholte (wat een plotselinge toename in gewicht kan veroorzaken) en het voorkomen van bloedstolsels in de bloedsomloop (zie ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ in rubriek 2).

→ Waarschuw uw arts onmiddellijk als u last krijgt van buikklachten of één van de overige verschijnselen van ovariële hyperstimulatie, ook wanneer deze klachten enkele dagen na de laatste injectie met Puregon optreden.

*Als u een vrouw bent:*

##### **Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats (zoals kneuzing, pijn, roodheid, zwelling of jeuk)
- Een aandoening met hyperstimulatie van de eierstokken (Ovarieel Hyperstimulatie Syndroom, OHSS)
- Pijn in het bekken
- Buikpijn en/of een opgeblazen gevoel

##### **Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):**

- Borstklachten (waaronder gevoelige borsten)
- Diarree, verstopping of buikklachten
- Vergrote baarmoeder
- Misselijkheid
- Allergische reacties (zoals huiduitslag, roodheid, netelroos en jeuk)
- Eierstokeysten of vergrote eierstokken
- Ovariële torsie (verdraaiing van de eierstokken)
- Vaginale bloeding

##### **Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):**

- Bloedstolsels (dit kan ook voorkomen zonder ongewenste hyperstimulatie van de eierstokken, zie ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ in rubriek 2)

Hiernaast zijn het hebben van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (een ectopische zwangerschap), het krijgen van een miskraam en meerlingzwangerschappen gemeld. Deze bijwerkingen worden niet gezien als gevolg van het gebruik van Puregon, maar als gevolg van de kunstmatige voortplantingstechniek (ART) of de daaruit voortkomende zwangerschap.

*Als u een man bent:*

##### **Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Acne
- Reacties op de injectieplaats (zoals verharding en pijn)
- Hoofdpijn
- Huiduitslag
- Enige borstontwikkeling
- Teelbalcyste

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

### **Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast).

Niet in de vriezer bewaren.

### **Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager (bij kamertemperatuur) voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden. Maak een notitie van de datum wanneer u het product buiten de koelkast gaat bewaren.

De injectieflacon(s) in de buitenverpakking bewaren.

De inhoud van een injectieflacon dient onmiddellijk na het aanprikken van de rubberstop gebruikt te worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is follitropine bèta.

Puregon 50 IE/0,5 ml oplossing voor injectie: Elke flacon bevat de werkzame stof follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH) in een sterkte van 50 IE in 0,5 ml waterige oplossing per injectieflacon.

Puregon 75 IE/0,5 ml oplossing voor injectie: Elke flacon bevat de werkzame stof follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH) in een sterkte van 75 IE in 0,5 ml waterige oplossing per injectieflacon.

Puregon 100 IE/0,5 ml oplossing voor injectie: Elke flacon bevat de werkzame stof follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH) in een sterkte van 100 IE in 0,5 ml waterige oplossing per injectieflacon.

Puregon 150 IE/0,5 ml oplossing voor injectie: Elke flacon bevat de werkzame stof follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH) in een sterkte van 150 IE in 0,5 ml waterige oplossing per injectieflacon.

Puregon 200 IE/0,5 ml oplossing voor injectie: Elke flacon bevat de werkzame stof follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH) in een sterkte van 200 IE in 0,5 ml waterige oplossing per injectieflacon.

Puregon 225 IE/0,5 ml oplossing voor injectie: Elke flacon bevat de werkzame stof follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH) in een sterkte van 225 IE in 0,5 ml waterige oplossing per injectieflacon.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumcitraat, L-methionine en polysorbaat 20 in water voor injecties. De pH kan zijn bijgesteld met natriumhydroxide en/of zoutzuur.

### **Hoe ziet Puregon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Puregon oplossing voor injectie (injectievloeistof) is een heldere, kleurloze vloeistof. Het wordt geleverd in een glazen injectieflacon. Het is beschikbaar in verpakkingen met 1, 5 en 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

### **Fabrikant**

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss

Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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: +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

**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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999 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: + 351 214 465 700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: + 421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  
info@msd.fi



**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673  
(+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: + 46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67 364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: + 44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Puregon 150 IE/0,18 ml oplossing voor injectie**  
**Puregon 300 IE/0,36 ml oplossing voor injectie**  
**Puregon 600 IE/0,72 ml oplossing voor injectie**  
**Puregon 900 IE/1,08 ml oplossing voor injectie**  
**follitropine bèta**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Puregon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Puregon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Puregon oplossing voor injectie bevat follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH).

FSH behoort tot de groep van gonadotrofines, die belangrijk zijn voor de vruchtbaarheid en voortplanting bij mensen. Bij de vrouw is FSH nodig voor de groei en ontwikkeling van follikels in de eierstokken. Dit zijn kleine ronde blaasjes waarin zich de eicellen bevinden. Bij de man is FSH nodig voor de productie van sperma.

Puregon kan worden toegepast om vruchtbaarheidsstoornissen te behandelen in de volgende gevallen:

#### **Vrouwen**

Bij vrouwen bij wie geen eisprong (ovulatie) plaatsvindt en die niet reageren op een behandeling met clomifeencitraat, kan Puregon worden toegepast om een eisprong te laten plaatsvinden.

Bij gebruik van kunstmatige voortplantingstechnieken, zoals *in-vitro*fertilisatie (IVF; ook bekend als reageerbuisbevruchting) en andere methoden, kan Puregon bij vrouwen meerdere follikels tot ontwikkeling brengen.

#### **Mannen**

Bij mannen die door verlaagde hormoonwaarden onvruchtbaar zijn, kan Puregon worden toegepast voor de productie van sperma.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een gezwel in de eierstokken, borst, baarmoeder, teelballen/testes of hersenen (hypofyse of hypothalamus).
- U heeft hevige of onregelmatige vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft een verstoorde functie van de eierstokken, veroorzaakt door een aandoening die primair eierstokfalen wordt genoemd.
- U heeft eierstokcysten of vergrote eierstokken niet veroorzaakt door het Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS).
- U heeft afwijkingen aan de geslachtsorganen die een zwangerschap onmogelijk maken.
- U heeft vleesbomen (myomen) in de baarmoeder die een zwangerschap onmogelijk maken.
- U bent een man en onvruchtbaar als gevolg van een primaire stoornis van de teelballen/testes.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gaat gebruiken als:

- u een allergische reactie heeft gehad op bepaalde antibiotica (neomycine en/of streptomycine)
- u problemen heeft met uw hypofyse of hypothalamus, die niet onder controle zijn
- u een minder actieve schildklier heeft (hypothyreoïdie)
- uw bijniere niet goed werken (bijnierschorsinsufficiëntie)
- u een hoog gehalte prolactine in uw bloed heeft (hyperprolactinemie)
- u een ander medische aandoening heeft (zoals diabetes, een hartafwijking of een ander chronische aandoening).

*Als u een vrouw bent:*

#### ***Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)***

Uw arts controleert de effecten van de behandeling regelmatig om steeds de juiste dosering Puregon te kunnen vaststellen. Mogelijk wordt regelmatig een echo van de eierstokken gemaakt. Uw arts kan ook uw hormoongehalten in uw bloed controleren. Dit is van groot belang, omdat een te hoge dosering FSH tot een zeldzaam voorkomende maar ernstige overstimulatie van de eierstokken en de vorming van grotere follikels dan normaal kan leiden. Deze ernstige medische aandoening noemt men het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS). In zeldzame gevallen kan ernstige OHSS levensbedreigend zijn. OHSS veroorzaakt plotselinge ophoping van vocht in uw buik en borstholte en kan bloedstolsels veroorzaken. Waarschuw direct uw arts als u de volgende verschijnselen opmerkt: ernstige zwelling van de buik, buikklachten, misselijkheid, plotselinge gewichtstoename door vasthouden van vocht, diarree, minder plassen of moeite met ademen (zie ook rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen).

→ Regelmatige controle van het effect van de FSH-behandeling helpt ovariële overstimulatie te voorkomen. Waarschuw uw arts onmiddellijk als u last krijgt van buikklachten, ook wanneer deze klachten enkele dagen na de laatste injectie met Puregon optreden.

#### ***Meerlingzwangerschap of aangeboren afwijkingen***

Na behandeling met gonadotrofine preparaten is er een verhoogde kans op een meerlingzwangerschap, zelfs wanneer één embryo wordt teruggeplaatst in de baarmoeder. Meerlingzwangerschappen dragen een verhoogd gezondheidsrisico met zich mee voor zowel de moeder als haar baby's rond het tijdstip van de geboorte. Bovendien kunnen zowel meerlingzwangerschappen als de eigenschappen van de patiënten die een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan (bijv. leeftijd van de vrouw, eigenschappen van het sperma, genetische achtergrond van beide ouders) samenhangen met een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen.

### ***Zwangerschapscomplicaties***

De kans op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (een ectopische zwangerschap) is iets verhoogd. Daarom zal uw arts een vroege echoscopie moeten doen om de mogelijkheid van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap uit te sluiten.

Vrouwen die worden behandeld voor onvruchtbaarheid hebben mogelijk een iets grotere kans op het krijgen van een miskraam.

### ***Bloedstolsel (trombose)***

Bij behandeling met Puregon kan (net als bij een zwangerschap) het risico op het krijgen van een bloedstolsel (trombose) iets groter zijn. Trombose is de vorming van een bloedstolsel in een bloedvat.

Bloedstolsels kunnen ernstige medische aandoeningen veroorzaken, zoals:

- blokkade in de longen (longembolie)
- beroerte
- hartaanval
- bloedvatproblemen (tromboflebitis)
- geen bloedtoevoer (diepe veneuze trombose), wat kan leiden tot het verliezen van een arm of been

Bespreek dit met uw arts vóór het starten van de behandeling, vooral:

- als u al weet dat u een grotere kans op trombose heeft
- als u zelf of iemand in uw directe familie, ooit trombose heeft gehad
- als u overgewicht heeft.

### ***Ovariumtorsie***

Ovariumtorsie is voorgekomen na behandeling met gonadotrofines, waaronder Puregon.

Ovariumtorsie is het verdraaien van de eierstokken. Verdraaiing van de eierstokken kan de bloedtoevoer naar de eierstokken afsnijden.

Vertel het uw arts vóór de behandeling als:

- u ooit een ovariële overstimulatie (OHSS) heeft gehad
- u zwanger bent of zwanger denkt te zijn
- u ooit een buikoperatie heeft ondergaan
- u ooit een verdraaide eierstok heeft gehad
- u ooit of op dit moment cystes in uw eierstok(ken) heeft of heeft gehad

### ***Gezwellen in uw eierstok of in een ander voortplantingsorgaan***

Er zijn gezwellen gemeld in eierstokken of in een ander voortplantingsorgaan bij vrouwen die een vruchtbaarheidsbehandeling hebben gehad. Het is niet bekend of de behandeling met vruchtbaarheidsgeneesmiddelen het risico op deze gezwellen bij onvruchtbare vrouwen vergroot.

### ***Andere medische aandoeningen***

Vertel het ook uw arts voor de behandeling als:

- een arts u heeft verteld dat een zwangerschap gevaarlijk is voor u.

*Als u een man bent:*

### ***Mannen met te veel FSH in hun bloed***

Verhoogde concentraties FSH in het bloed wijzen op een beschadiging van de testes. Gewoonlijk is Puregon niet effectief in dergelijke gevallen. Om de effecten van de behandeling te controleren, kan uw arts u vragen om een spermamonster voor analyse, vier tot zes maanden na de start van de behandeling.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Puregon nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Wanneer Puregon wordt gebruikt in combinatie met clomifeencitraat kan het effect van Puregon worden versterkt. Als een GnRH-agonist (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een vroege eisprong te voorkomen) is toegediend, kan een hogere dosis Puregon nodig zijn.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. U mag Puregon niet gebruiken als u zwanger bent of als u vermoedt dat u zwanger zou kunnen zijn.

Puregon kan de melkproductie beïnvloeden. Het is niet waarschijnlijk dat Puregon in de moedermelk terecht komt. Als u borstvoeding geeft, vertel dit dan aan uw arts voordat u Puregon gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat Puregon effect heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

### **Puregon bevat minder dan 1 mmol natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

### **Kinderen**

Er is geen relevant gebruik van Puregon bij kinderen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Dosering voor de vrouw**

Uw startdosering wordt vastgesteld door uw arts. Deze dosering kan aangepast worden gedurende uw behandelingsperiode. Hieronder volgen nadere details over het behandelingsschema.

Omdat er grote verschillen zijn tussen vrouwen wat betreft de reactie van de eierstokken op gonadotrofines, is het onmogelijk één doseringsschema aan te bevelen dat geschikt is voor iedere vrouw. Om de juiste dosering vast te stellen, controleert uw arts uw follikelgroei door middel van het maken van echo's en het bepalen van de hoeveelheid estradiol (het vrouwelijke geslachtshormoon) in het bloed.

- *Vrouwen bij wie geen eisprong plaatsvindt*  
De startdosering wordt vastgesteld door uw arts. Deze dosering wordt ten minste gedurende zeven dagen gegeven. Als er geen follikel tot ontwikkeling komt, wordt de dagelijkse dosis geleidelijk verhoogd totdat de follikelgroei en/of de hoeveelheid estradiol aangeven dat er een reactie van de eierstokken is. Deze dagdosis wordt dan aangehouden tot er een follikel van voldoende grootte is. Meestal is een behandelingsduur van 7 tot 14 dagen hiervoor voldoende. De behandeling met Puregon wordt dan stopgezet en de eisprong wordt opgewekt door toediening van humaan choriogonadotrofine (hCG).
- *Kunstmatige voortplantingstechnieken, bijvoorbeeld IVF*  
De startdosering wordt vastgesteld door uw arts. Deze dosering wordt ten minste gedurende vier dagen gegeven. Daarna kan uw dosis worden aangepast al naar gelang de reactie van uw

eierstokken. Zodra er voldoende follikels van voldoende grootte zijn, kan de laatste fase in de follikelrijping worden opgewekt. Dit gebeurt door toediening van hCG. Het oogsten van de eicel(len) vindt 34-35 uur later plaats.

### **Dosering voor de man**

Puregon wordt gewoonlijk voorgeschreven in een dosering van 450 IE per week, meestal verdeeld over 3 doseringen van 150 IE, in combinatie met een ander hormoon (hCG), voor ten minste 3 tot 4 maanden. De behandelingsduur komt overeen met de ontwikkelingstijd van sperma en de termijn waarbinnen verbetering kan worden verwacht. Als uw spermaproductie niet is gestart na deze periode, kan uw behandeling gedurende ten minste 18 maanden worden voortgezet.

### **Hoe worden de injecties toegediend?**

Puregon oplossing voor injectie in patronen is ontwikkeld voor gebruik in combinatie met de Puregon Pen. De afzonderlijke instructies voor het gebruik van de pen dienen zorgvuldig te worden opgevolgd. Gebruik de patroon niet als de oplossing deeltjes bevat of als de oplossing niet helder is. Gebruikmakend van de pen kan Puregon door uzelf, of uw partner, onderhuids worden toegediend (bijvoorbeeld in de onderbuik). Uw arts zal u uitleggen wanneer en hoe u dat moet doen. Als u uzelf injecteert met Puregon dient u de instructies precies op te volgen zodat u Puregon op de juiste wijze toedient, waarbij u de minste last heeft van de injectie. De allereerste injectie met Puregon dient uitsluitend te worden toegediend in aanwezigheid van een arts of verpleegkundige.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het direct uw arts.

Een te hoge dosis Puregon kan leiden tot hyperstimulatie van de eierstokken (OHSS). Dit kan zich uiten in de vorm van buikklachten. Mocht u last krijgen van buikklachten, dan moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen. Zie ook rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

→ Waarschuw uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

Een complicatie van behandeling met FSH is hyperstimulatie van de eierstokken. Overstimulatie van de eierstokken kan ontwikkelen tot een medische aandoening die **ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)** wordt genoemd, wat een ernstig medisch probleem kan zijn. Het risico hierop kan worden verkleind door gedurende de behandeling de follikelontwikkeling nauwkeurig te controleren. Uw arts zal via echoscopie van de eierstokken nauwkeurig het aantal en de grootte van de follikels in de gaten houden. Uw arts kan hiernaast hormoonspiegels in uw bloed bepalen. Buikklachten, misselijkheid of diarree zijn de eerste verschijnselen. In ernstiger gevallen kan dit samen gaan met een vergroting van de eierstokken, ophoping van vocht in de buikholte en/of in de borstholte (wat een plotselinge toename in gewicht kan veroorzaken) en het voorkomen van bloedstolsels in de bloedsomloop (zie 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' in rubriek 2).

→ Waarschuw uw arts onmiddellijk als u last krijgt van buikklachten of één van de overige verschijnselen van ovariële hyperstimulatie, ook wanneer deze klachten enkele dagen na de laatste injectie met Puregon optreden.

*Als u een vrouw bent:*

**Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats (zoals kneuzing, pijn, roodheid, zwelling en jeuk)
- Een aandoening met hyperstimulatie van de eierstokken (Ovarieel Hyperstimulatie Syndroom, OHSS)
- Pijn in het bekken
- Buikpijn en/of een opgeblazen gevoel

**Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):**

- Borstklachten (waaronder gevoelige borsten)
- Diarree, verstopping of buikklachten
- Vergrote baarmoeder
- Misselijkheid
- Allergische reacties (zoals huiduitslag, roodheid, netelroos en jeuk)
- Eierstokcysten of vergrote eierstokken
- Ovariële torsie (verdraaiing van de eierstokken)
- Vaginale bloeding

**Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):**

- Bloedstolsels (dit kan ook voorkomen zonder ongewenste hyperstimulatie van de eierstokken, zie ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ in rubriek 2)

Hiernaast zijn het hebben van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (een ectopische zwangerschap), het krijgen van een miskraam en meerlingzwangerschappen gemeld. Deze bijwerkingen worden niet gezien als gevolg van het gebruik van Puregon, maar als gevolg van de kunstmatige voortplantingstechniek (ART) of de daaruit voortkomende zwangerschap.

*Als u een man bent:*

**Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Acne
- Reacties op de injectieplaats (zoals verharding en pijn)
- Hoofdpijn
- Huiduitslag
- Enige borstontwikkeling
- Teelbalcyste

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**Bewaring door de apotheker**

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast).

Niet in de vriezer bewaren.

## **Bewaring door de patiënt**

U heeft twee opties:

1. Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij 25 °C of lager (bij kamertemperatuur) voor een eenmalige periode van niet meer dan 3 maanden. Maak een notitie van de datum wanneer u het product buiten de koelkast gaat bewaren.

De patroon in de buitenverpakking bewaren.

Als de patroon eenmaal aangeprikt is mag het product nog maximaal 28 dagen worden bewaard. Noteer de datum van ingebruikname van de patroon op een lijst waarop u de injecties bijhoudt, zoals afgebeeld in de gebruiksaanwijzing van de Puregon Pen.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gooi gebruikte naalden direct na de toediening weg.

Meng geen andere geneesmiddelen in de patronen.

Lege patronen mogen niet opnieuw gevuld worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is follitropine bèta, een hormoon bekend als follikelstimulerend hormoon (FSH) in een sterkte van 833 internationale eenheden (IE) per 1 ml waterige oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumcitraat, L-methionine, polysorbaat 20 en benzylalcohol in water voor injecties. De pH kan zijn bijgesteld met natriumhydroxide en/of zoutzuur.

### **Hoe ziet Puregon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Puregon oplossing voor injectie (injectievloeistof) is een heldere, kleurloze vloeistof. Het wordt geleverd in een glazen patroon. Het is beschikbaar in verpakkingen met 1 patroon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

### **Fabrikant**

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss

Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:



**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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel/Tél: +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 9999 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: + 351 214 465 700  
clie@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 529 29 00  
msdromania@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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.