

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Puregon 150 IU/0,18 ml otopina za injekciju
Puregon 300 IU/0,36 ml otopina za injekciju
Puregon 600 IU/0,72 ml otopina za injekciju
Puregon 900 IU/1,08 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Puregon 150 IU/0,18 ml otopina za injekciju

Jedan uložak sadrži ukupnu neto dozu od 150 IU rekombinantnog folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u 0,18 ml vodene otopine. Otopina za injekciju sadrži djelatnu tvar folitropin beta, proizvedenu genetičkim inženjerstvom na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO), u koncentraciji od 833 IU/ml vodene otopine. Ova jačina odgovara koncentraciji od 83,3 mikrograma proteina/ml (čija specifična *in vivo* biološka aktivnost odgovara približno 10 000 IU FSH/mg proteina).

Puregon 300 IU/0,36 ml otopina za injekciju

Jedan uložak sadrži ukupnu neto dozu od 300 IU rekombinantnog folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u 0,36 ml vodene otopine. Otopina za injekciju sadrži djelatnu tvar folitropin beta, proizvedenu genetičkim inženjerstvom na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO), u koncentraciji od 833 IU/ml vodene otopine. Ova jačina odgovara koncentraciji od 83,3 mikrograma proteina/ml (čija specifična *in vivo* biološka aktivnost odgovara približno 10 000 IU FSH/mg proteina).

Puregon 600 IU/0,72 ml otopina za injekciju

Jedan uložak sadrži ukupnu neto dozu od 600 IU rekombinantnog folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u 0,72 ml vodene otopine. Otopina za injekciju sadrži djelatnu tvar folitropin beta, proizvedenu genetičkim inženjerstvom na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO), u koncentraciji od 833 IU/ml vodene otopine. Ova jačina odgovara koncentraciji od 83,3 mikrograma proteina/ml (čija specifična *in vivo* biološka aktivnost odgovara približno 10 000 IU FSH/mg proteina).

Puregon 900 IU/1,08 ml otopina za injekciju

Jedan uložak sadrži ukupnu neto dozu od 900 IU rekombinantnog folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u 1,08 ml vodene otopine. Otopina za injekciju sadrži djelatnu tvar folitropin beta, proizvedenu genetičkim inženjerstvom na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO), u koncentraciji od 833 IU/ml vodene otopine. Ova jačina odgovara koncentraciji od 83,3 mikrograma proteina/ml (čija specifična *in vivo* biološka aktivnost odgovara približno 10 000 IU FSH/mg proteina).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 10 mg benzilnog alkohola po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra i bezbojna otopina.

U ulošcima, namijenjenima za uporabu s brizgalicom za injiciranje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena:

Puregon je indiciran za liječenje ženske neplodnosti u sljedećim kliničkim stanjima:

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika; engl. *polycystic ovarian syndrome*, PCOS) u žena koje nisu odgovorile na liječenje klomifen citratom.
- Kontrolirana hiperstimulacija jajnika radi poticanja razvoja višestrukih folikula u sklopu postupaka medicinski potpomognute oplodnje [npr. *in vitro* oplodnja/prijenos embrija (engl. *in vitro fertilisation/embryo transfer*, IVF/ET), prijenos gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i intracitoplazmatsko injiciranje spermija (engl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)].

U odraslih muškaraca:

- Nedostatna spermatogeneza uslijed hipogonadotropnog hipogonadizma.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Puregon mora započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju problema neplodnosti.

Prva injekcija lijeka Puregon mora se dati pod neposrednim medicinskim nadzorom.

Doziranje

Doziranje u žena

Postoje velike interindividualne i intraindividualne varijacije u odgovoru jajnika na egzogene gonadotropine. Zbog toga nije moguće postaviti jedinstvenu shemu doziranja. Stoga se doza mora prilagoditi individualno, ovisno o odgovoru jajnika. Ovo zahtijeva procjenu razvoja folikula pomoću ultrazvuka. Istodobno određivanje koncentracije estradiola u serumu također može biti korisno.

Kod uporabe injekcijske brizgalice treba znati da je brizgalica precizno pomagalo koje injicira točnu dozu koja je odmjerena. Pokazalo se da se brizgalicom injicira prosječno 18% veća količina FSH-a nego običnom štrcaljkom. To može biti naročito važno ako se u istom ciklusu naizmjence koriste brizgalica i obična štrcaljka. Možda će biti potrebne male prilagodbe doze kako bi se izbjegla primjena previsoke doze, osobito kad se sa štrcaljke prelazi na brizgalicu.

Na temelju rezultata komparativnih kliničkih ispitivanja smatra se prikladnijim davati nižu ukupnu dozu lijeka Puregon tijekom kraćeg razdoblja liječenja nego što je uobičajeno kod primjene urinarnog FSH-a, ne samo radi optimalnog razvoja folikula, nego i kako bi se smanjio rizik od neželjene hiperstimulacije jajnika (vidjeti dio 5.1).

Kliničko iskustvo s lijekom Puregon u obje se indikacije temelji na do tri ciklusa liječenja. Sveukupno iskustvo s *in vitro* oplodnjom ukazuje na to da općenito stopa uspješnosti liječenja ostaje stabilna u prva četiri pokušaja, a da se nakon toga postupno smanjuje.

- Anovulacija

Preporučuje se postupna shema liječenja koja počinje primjenom 50 IU lijeka Puregon na dan. Početna se doza održava najmanje 7 dana. Ako nema odgovora jajnika, dnevna doza se postupno povećava sve dok rast folikula i/ili razine estradiola u plazmi ne ukažu na odgovarajući farmakodinamički odgovor. Optimalnim se smatra dnevni porast razine estradiola od 40-100%. Ta se dnevna doza zatim održava do postizanja predovulacijskih uvjeta.

Predovulacijski uvjeti su postignuti kad se ultrazvukom dokaže dominantni folikul promjera najmanje 18 mm i/ili kad koncentracija estradiola u plazmi dosegne 300-900 pikograma/ml (1000-3000 pmol/l). Za postizanje ovog stanja obično je dostatno 7 do 14 dana liječenja. Nakon toga se primjena lijeka Puregon prekida, a ovulacija se može potaknuti primjenom humanog korionskog gonadotropina (engl. *human chorionic gonadotrophin*, hCG).

Ako je broj rastućih folikula prevelik ili razine estradiola rastu prebrzo, tj. više nego dvostruki dnevni porast koncentracija estradiola tijekom 2 ili 3 uzastopna dana, dnevna doza se mora smanjiti.

Budući da folikuli veći od 14 mm omogućavaju trudnoću, veći broj folikula većih od 14 mm u predovulacijskoj fazi nosi rizik od višeploidne trudnoće. U tom slučaju se ne smije primijeniti hCG i mora se izbjeći trudnoća kako bi se spriječila višeploidna trudnoća.

- Kontrolirana hiperstimulacija jajnika u sklopu postupaka medicinski potpomognute oplodnje
Primjenjuju se razni protokoli stimulacije. Preporučuje se početna doza od 100-225 IU tijekom najmanje prva četiri dana. Nakon toga se doza može individualno prilagoditi prema odgovoru jajnika. U kliničkim ispitivanjima pokazalo se da su dovoljne doze održavanja u rasponu od 75-375 IU tijekom 6 do 12 dana, iako može biti potrebno i dulje liječenje.
Puregon se može primjenjivati kao jedini lijek ili u kombinaciji s agonistom ili antagonistom GnRH-a radi sprječavanja prerane luteinizacije. Kad se primjenjuje agonist GnRH-a, za postizanje adekvatnog odgovora folikula možda će biti potrebna veća ukupna doza lijeka Puregon.
Odgovor jajnika prati se pomoću pregleda ultrazvukom. Istodobno određivanje koncentracije estradiola u serumu također može biti korisno. Kad se ultrazvučno dokaže prisutnost najmanje tri folikula promjera 16-20 mm, uz dobar odgovor estradiola (razine u plazmi od oko 300-400 pikograma/ml (1000-1300 pmol/l) za svaki folikul promjera većeg od 18 mm), potiče se posljednja faza sazrijevanja folikula primjenom hCG-a. Oocyte se aspiriraju 34-35 sati kasnije.

Doziranje u muškaraca

Puregon se mora davati u dozi od 450 IU/tjedan, preporučljivo u 3 odijeljene doze od 150 IU, istodobno uz hCG. Liječenje lijekom Puregon i hCG-om se mora nastaviti najmanje 3 do 4 mjeseca prije nego se može očekivati bilo kakvo poboljšanje spermatogeneze. Za ocjenu odgovora na liječenje preporučuje se analiza sjemena 4 do 6 mjeseci nakon početka liječenja. Ako bolesnik nakon tog razdoblja nije odgovorio na liječenje, kombinacijsko liječenje se može nastaviti; današnje kliničko iskustvo pokazuje da za postizanje spermatogeneze može biti potrebno do 18 ili više mjeseci liječenja.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Puregon u pedijatrijskoj populaciji za odobrenu indikaciju.

Način primjene

Puregon otopina za injekciju u ulošcima namijenjena je za primjenu u injekcijskoj brizgalici Puregon Pen i primjenjuje se supkutano. Mjesto primjene se mora mijenjati kako bi se spriječila lipoatrofija. Koristeći brizgalicu, injekciju lijeka Puregon može primijeniti sam bolesnik/bolesnica ako mu/joj je liječnik dao odgovarajuće upute. Prije korištenja brizgalice bolesnici moraju pažljivo pročitati upute za uporabu.

4.3 Kontraindikacije

Za muškarce i žene

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Tumori jajnika, dojke, uterusa, testisa, hipofize ili hipotalamusa.
- Primarno zatajenje gonada.

Dodatno za žene

- Nerazjašnjeno vaginalno krvarenje.
- Ciste na jajniku ili povećani jajnici koji nisu povezani sa sindromom policističnih jajnika (PCOS).
- Malformacije reproduktivnih organa nespojive s trudnoćom.
- Fibroidni tumori uterusa nespojivi s trudnoćom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti na antibiotike

- Puregon može sadržavati streptomycin i/ili neomicin u tragovima. Ti antibiotici u osjetljivih osoba mogu izazvati reakcije preosjetljivosti.

Procjena neplodnosti prije početka liječenja

- Prije početka liječenja potrebno je na odgovarajući način procijeniti plodnost para. Osobito, bolesnike treba pregledati na hipotireozu, adrenokortikalnu insuficijenciju, hiperprolaktinemiju i tumore hipofize ili hipotalamusa te primijeniti odgovarajuće specifično liječenje.

U žena

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

OHSS je medicinski događaj koji se razlikuje od nekomplikiranog povećanja jajnika. Klinički znakovi i simptomi blagog do umjerenog OHSS-a su bol u abdomenu, mučnina, proljev, blago do umjereno povećanje jajnika i ciste jajnika. Teški OHSS može biti životno opasan. Klinički znakovi i simptomi teškog OHSS-a su velike ciste jajnika, akutna bol u abdomenu, ascites, pleuralni izljev, hidrotoraks, dispneja, oligurija, hematološki poremećaji i povećanje tjelesne težine. U rijetkim slučajevima može nastati venska ili arterijska tromboembolija povezana s OHSS-om. Također su prijavljeni prolazni poremećeni nalazi pretraga jetrene funkcije, povezani s OHSS-om, koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, sa ili bez morfoloških promjena utvrđenih biopsijom jetre.

OHSS može biti uzrokovan primjenom humanog korionskog gonadotropina (hCG) i trudnoćom (endogeni hCG). Rani OHSS obično nastaje unutar 10 dana nakon primjene hCG-a i može biti povezan s prekomjernim odgovorom jajnika na stimulaciju gonadotropinima. Kasni OHSS nastaje više od 10 dana nakon primjene hCG-a, kao posljedica hormonskih promjena u trudnoći. Zbog rizika od razvoja OHSS-a, bolesnice treba nadzirati najmanje dva tjedna nakon primjene hCG-a.

Žene s poznatim rizičnim faktorima za jaki odgovor jajnika mogu biti posebno sklone razvoju OHSS-a tijekom ili nakon liječenja lijekom Puregon. U žena koje prolaze prvi ciklus stimulacije jajnika, u kojih su rizični faktori samo djelomično poznati, preporučuje se pažljivo promatranje zbog ranih znakova i simptoma OHSS-a.

Potrebno je slijediti trenutačnu kliničku praksu za smanjenje rizika od OHSS-a tijekom postupka potpomognute oplodnje (engl. *Assisted Reproductive Technology*, ART). Kako bi se smanjio rizik od OHSS-a, važno je pridržavati se preporučene doze i režima liječenja lijekom Puregon te pažljivo pratiti odgovor jajnika. Kako bi se pratio rizik od OHSS-a, potrebne su ultrazvučne procjene razvoja folikula prije liječenja i u redovitim vremenskim razmacima tijekom liječenja; istodobno određivanje koncentracije estradiola u serumu također može biti korisno. Kod medicinski potpomognute oplodnje postoji povećan rizik od OHSS-a s 18 ili više folikula promjera 11 mm ili više.

Ako se razvije OHSS, potrebno je uvesti i slijediti standardno i odgovarajuće liječenje OHSS-a.

Višeplodna trudnoća

Kod svih liječenja gonadotropinima, uključujući i Puregon, zabilježene su višeploidne trudnoće i porođaji. Višeploidna trudnoća, osobito s velikim brojem zametaka, nosi povećan rizik štetnih ishoda za majku (komplikacije tijekom trudnoće i porođaja) i plod (niska porođajna težina). Kod žena s anovulacijskim ciklusima koje prolaze indukciju ovulacije, nadziranje razvoja folikula pomoću transvaginalnog ultrazvuka može pomoći da se odredi nastaviti ili ne s ciklusom kako bi se smanjio rizik od višeploidne trudnoće. Istodobno određivanje koncentracije estradiola u serumu također može biti korisno. Prije početka liječenja bolesnice se mora upozoriti na moguće rizike višeploidne trudnoće.

U žena koje prolaze postupke medicinski potpomognute oplodnje, rizik od višeploidne trudnoće većinom je povezan s brojem prenijetih embrija. Kad se primjenjuje za indukciju ovulacijskog ciklusa, odgovarajuća prilagodba(e) doze FSH trebala bi spriječiti razvoj većeg broja folikula.

Ektopična trudnoća

U neplodnih žena koje se podvrgavaju postupcima potpomognute oplodnje povećana je incidencija ektopičnih trudnoća. Stoga je važno rano ultrazvučno potvrditi da se radi o materničnoj trudnoći.

Spontani pobačaji

Stope spontanih pobačaja veće su u žena koje se podvrgavaju postupku potpomognute oplodnje nego u općoj populaciji.

Krvožilne komplikacije

Tromboembolijski događaji, kako oni povezani tako i oni nepovezani s OHSS-om, prijavljeni su nakon liječenja gonadotropinima, uključujući Puregon. Intravaskularna tromboza, koja može nastati u venskim ili arterijskim žilama, može dovesti do smanjenog dotoka krvi do vitalnih organa ili ekstremiteta. U žena s općenito prepoznatim rizičnim faktorima za tromboembolijske događaje, kao što je osobna ili obiteljska anamneza, jaka pretilost ili trombofilija, liječenje gonadotropinima, uključujući Puregon, može dalje povećati taj rizik. U tih žena potrebno je odvagnuti koristi primjene gonadotropina, uključujući Puregon, u odnosu na rizike. Međutim, potrebno je istaknuti da sama trudnoća također nosi povećan rizik od tromboze.

Prirođene malformacije

Incidencija prirođenih malformacija nakon postupka potpomognute oplodnje može biti neznatno veća nego nakon spontanog začeća. Smatra se da su razlog tome razlike u osobinama roditelja (npr. dob majke, osobine sperme) kao i višeploidne trudnoće.

Torzija jajnika

Nakon liječenja gonadotropinima, uključujući Puregon, prijavljena je torzija jajnika. Torzija jajnika mogla bi biti povezana s ostalim rizičnim faktorima kao što su OHSS, trudnoća, ranija operacija u abdomenu, torzija jajnika u anamnezi, postojeća ili ranija cista jajnika i policistični jajnici. Oštećenje jajnika zbog smanjene opskrbe krvlju može se umanjiti ranom dijagnozom i hitnom detorzijom (odvrtanjem).

Novotvorine jajnika i drugih reproduktivnih organa

U žena koje su više puta uzimale terapiju radi liječenja neplodnosti prijavljene su benigne i maligne novotvorine na jajnicima i drugim reproduktivnim organima. Nije utvrđeno povećava li liječenje gonadotropinima rizik za razvoj tih tumora u neplodnih žena.

Druga medicinska stanja

Prije početka liječenja lijekom Puregon potrebno je procijeniti i zdravstvena stanja koja su kontraindikacija za trudnoću.

U muškaraca

Primarno zatajenje testisa

Povišene koncentracije endogenog FSH-a u muškaraca ukazuju na primarno zatajenje testisa. Takvi bolesnici neće odgovoriti na liječenje lijekom Puregon i hCG-om.

Benzilni alkohol

Benzilni alkohol može uzrokovati anafilaktoidne reakcije.

Velike količine benzilnog alkohola mogu uzrokovati metaboličku acidozu. Nužno je poduzeti posebne mjere opreza pri propisivanju lijeka Puregon trudnicama ili dojiljama, kao i bolesnicima s bolešću jetre ili bubrega.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena lijeka Puregon i klomifencitrata može pojačati folikularni odgovor. Nakon desenzibilizacije hipofize agonistom GnRH-a, za postizanje odgovarajućeg folikularnog odgovora može biti potrebna veća doza lijeka Puregon.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Puregon se koristi u liječenju žena koje su podvrgnute poticanju ili kontroliranoj hiperstimulaciji jajnika u sklopu postupaka medicinski potpomognute oplodnje. U muškaraca se Puregon koristi u liječenju nedostatne spermatogeneze uslijed hipogonadotropnog hipogonadizma. Za doziranje i način primjene, vidjeti dio 4.2.

Trudnoća

Puregon nije indiciran za primjenu u trudnoći. Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogao isključiti teratogeni učinak rekombinantnog FSH-a ako ga je žena nenamjerno uzimala za vrijeme trudnoće. Međutim, do danas nije prijavljen malformacijski učinak. Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke.

Dojenje

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja ili istraživanja na životinjama o izlučivanju folitropina beta u majčino mlijeko. Zbog njegove velike molekularne težine, nije vjerojatno da se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Kad bi se folitropin beta izlučivao u majčino mlijeko u ljudi, razgradio bi se u gastrointestinalnom traktu dojenčeta. Folitropin beta može utjecati na stvaranje mlijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Puregon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička primjena lijeka Puregon intramuskularnim ili supkutanim putem može izazvati lokalne reakcije na mjestu injiciranja (u 3% svih liječenih bolesnika). Većina tih lokalnih reakcija su blage i prolazne. Generalizirane reakcije preosjetljivosti zabilježene su manje često (u oko 0,2% svih bolesnika liječenih folitropinom beta). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anafilaktičkih reakcija (uključujući one koji su zahtijevali hospitalizaciju).

Liječenje žena:

Znakovi i simptomi povezani sa sindromom hiperstimulacije jajnika (OHSS) prijavljeni su u približno 4% žena liječenih folitropinom beta u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4). Nuspojave povezane s tim sindromom uključuju bol i/ili kongestiju u zdjelici, abdominalnu bol i/ili distenziju, tegobe s dojkama i povećanje jajnika.

U sljedećoj su tablici nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u žena liječenih folitropinom beta navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaktičke reakcije
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	često	distenzija abdomena bol u abdomenu
	manje često	nelagoda u abdomenu konstipacija proljev mučnina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	OHSS bol u zdjelici
	manje često	tegobe s dojkama ¹ metroragija cista jajnika povećanje jajnika torzija jajnika povećanje uterusa vaginalno krvarenje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	reakcija na mjestu injiciranja ²
	manje često	opća reakcija preosjetljivosti ³

1. Tegobe s dojkama uključuju osjetljivost, bol i/ili nabreklost te bolne bradavice.
2. Lokalne reakcije na mjestu injiciranja uključuju: stvaranje modrica, bol, crvenilo, oticanje i svrbež.
3. Opća reakcija preosjetljivosti uključuje eritem, urtikariju, osip i pruritus.

Osim navedenog, prijavljene su izvanmaternične trudnoće, pobačaji i višeplodne trudnoće. Smatraju se povezanim s medicinski potpomognutom oplodnjom ili posljedičnom trudnoćom.

Kao i liječenje drugim gonadotropinima, liječenje folitropinom beta i hCG-om se u rijetkim slučajevima povezuje s tromboembolijom.

Liječenje muškaraca:

U sljedećoj su tablici prikazane nuspojave folitropina beta prijavljene u muškaraca u kliničkom ispitivanju (30 bolesnika je primilo dozu) i nakon stavljanja lijeka u promet, navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost ¹	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaktičke reakcije
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	akne osip
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	epididimalna cista ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	reakcija na mjestu injiciranja ²

1. Nuspojave prijavljene samo jednom navedene su kao česte jer jedna prijava povisi učestalost iznad 1%.
2. Lokalne reakcije na mjestu injiciranja uključuju induraciju i bol.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o akutnoj toksičnosti lijeka Puregon u ljudi, ali je u istraživanjima na životinjama pokazano da je akutna toksičnost lijeka Puregon i urinarnih gonadotropina vrlo niska. Previsoke doze FSH-a mogu izazvati hiperstimulaciju jajnika (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, gonadotropini; ATK oznaka: G03G A06.

Puregon sadrži rekombinantni FSH, koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK pomoću stanične linije jajnika kineskog hrčka, koja se transfecira podvrstom gena humanog FSH-a. Primarni slijed aminokiselina identičan je onom kod prirodnog humanog FSH-a. Poznato je da postoje male razlike u strukturi lanca ugljikohidrata.

Mehanizam djelovanja

FSH je neophodan za normalni rast i sazrijevanje folikula kao i za proizvodnju steroida u gonadama. U žena je razina FSH-a ključna za početak i duljinu folikularnog razvoja te posljedično za trenutak sazrijevanja i broj folikula koji će sazrijeti. Puregon se stoga može koristiti za stimulaciju folikularnog razvoja i proizvodnju steroida u određenim slučajevima poremećaja funkcije spolnih žlijezda. Nadalje, Puregon se može koristiti za poticanje razvoja većeg broja folikula u postupcima medicinski potpomognute oplodnje [npr. *in vitro* oplodnja/prijenos embrija (IVF/ET), prienos gamete u jajovod (GIFT) ili intracitoplazmatsko injiciranje spermija (ICSI)]. Nakon liječenja lijekom Puregon obično slijedi primjena hCG-a kako bi se potaknula posljednja faza sazrijevanja folikula, ponovna uspostava mejoze i ruptura folikula.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima u kojima se uspoređivala primjena rekombinantnog FSH-a (folitropin beta) i urinarnog FSH-a za kontroliranu stimulaciju jajnika u žena uključenih u postupak medicinski potpomognute oplodnje i za poticanje ovulacije (vidjeti tablice 1 i 2 u nastavku), Puregon se pokazao potentnijim od urinarnog FSH-a u smislu manje ukupne doze i kraćeg trajanja liječenja potrebnog za poticanje folikularnog sazrijevanja.

Kad se primjenjivao za kontroliranu stimulaciju jajnika, ishod liječenja lijekom Puregon bio je veći broj dobivenih oocita pri nižoj ukupnoj dozi i kraćem trajanju liječenja u usporedbi s urinarnim FSH.

Tablica 1: Rezultati Ispitivanja 37 608 (randomizirano, grupno komparativno kliničko ispitivanje usporedbe sigurnosti i djelotvornosti lijeka Puregon i urinarnog FSH-a u kontroliranoj stimulaciji jajnika).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Prosječan broj dobivenih oocita	10,84*	8,95
Prosječna ukupna doza (broj ampula od 75 IU)	28,5*	31,8
Prosječno trajanje FSH stimulacije (dani)	10,7*	11,3

* Razlike između 2 skupine su bile statistički značajne ($p < 0,05$).

Kad se primjenjivao za poticanje ovulacije, medijan ukupne doze lijeka Puregon je bio manji, a medijan trajanja liječenja kraći nego kod primjene urinarnog FSH-a.

Tablica 2: Rezultati Ispitivanja 37 609 (randomizirano, grupno komparativno kliničko ispitivanje usporedbe sigurnosti i djelotvornosti lijeka Puregon i urinarnog FSH-a u poticanju ovulacije).

	Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Prosječan broj folikula ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Medijan ukupne doze (IU) ^a	750*	1035
Medijan trajanja liječenja (dani) ^a	10,0*	13,0

* Razlike između 2 skupine bile su statistički značajne ($p < 0,05$).

^a ograničeno na žene s potaknutom ovulacijom (Puregon, n=76; u-FSH, n=42).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene lijeka Puregon maksimalna koncentracija FSH-a postiže se unutar otprilike 12 sati. Zbog postupnog otpuštanja s mjesta injiciranja i poluvremena eliminacije od oko 40 sati (u rasponu od 12 do 70 sati), razine FSH-a ostaju povišene tijekom 24 do 48 sati. Zbog relativno dugog poluvremena eliminacije, ponovljena primjena iste doze dovest će do koncentracija FSH-a u plazmi koje su oko 1,5 do 2,5 puta veće nego nakon primjene jedne doze. Taj porast omogućava postizanje terapijskih koncentracija FSH-a.

Apsolutna bioraspoloživost lijeka Puregon nakon supkutane primjene iznosi oko 77%.

Distribucija, biotransformacija i eliminacija

Rekombinantni FSH biokemijski je vrlo sličan ljudskom urinarnom FSH pa se distribuira, metabolizira i izlučuje na isti način.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena jedne doze lijeka Puregon u štakora nije izazvala značajne toksikološke učinke. U istraživanjima ponovljenih doza na štakorima (2 tjedna) i psima (13 tjedana), pri dozama do 100 puta većima od maksimalne doze za ljude, Puregon nije izazvao značajne toksikološke učinke. Amesov test i *in vitro* test kromosomskih aberacija s ljudskim limfocitima nisu pokazali mutageni potencijal lijeka Puregon.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Puregon otopina za injekciju sadrži:

saharozu

natrijev citrat

L-metionin

polisorbat 20

benzilni alkohol

vodu za injekcije.

Natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina mogu se koristiti za podešavanje pH.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon što se iglom probije gumeni umetak uloška, lijek se smije čuvati najdulje 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Uložak čuvati u vanjskom pakiranju.

Radi lakše uporabe, bolesnik može jednokratno čuvati Puregon na temperaturi od ili ispod 25 °C najdulje 3 mjeseca.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Puregon 150 IU/0,18 ml otopina za injekciju

0,18 ml otopine u ulošku volumena 1,5 ml (staklo tipa I) sa sivim gumenim klipom i aluminijskim zatvaračem s gumenim umetkom.

Pakiranje od 1 uloška i 3 igle koji se koriste s brizgalicom Puregon Pen.

Uložak sadrži najmanje 225 IU aktivnosti FSH u 0,270 ml vodene otopine, što je dovoljno za ukupnu neto dozu od 150 IU.

Puregon 300 IU/0,36 ml otopina za injekciju

0,36 ml otopine u ulošku volumena 1,5 ml (staklo tipa I) sa sivim gumenim klipom i aluminijskim zatvaračem s gumenim umetkom.

Pakiranje od 1 uloška i 6 igala koji se koriste s brizgalicom Puregon Pen.

Uložak sadrži najmanje 400 IU aktivnosti FSH u 0,480 ml vodene otopine, što je dovoljno za ukupnu neto dozu od 300 IU.

Puregon 600 IU/0,72 ml otopina za injekciju

0,72 ml otopine u ulošku volumena 1,5 ml (staklo tipa I) sa sivim gumenim klipom i aluminijskim zatvaračem s gumenim umetkom.

Pakiranje od 1 uloška i 6 igala koji se koriste s brizgalicom Puregon Pen.

Uložak sadrži najmanje 700 IU aktivnosti FSH u 0,840 ml vodene otopine, što je dovoljno za ukupnu neto dozu od 600 IU.

Puregon 900 IU/1,08 ml otopina za injekciju

1,08 ml otopine u ulošku volumena 1,5 ml (staklo tipa I) sa sivim gumenim klipom i aluminijskim zatvaračem s gumenim umetkom.

Pakiranje od 1 uloška i 9 igala koji se koriste s brizgalicom Puregon Pen.

Uložak sadrži najmanje 1025 IU aktivnosti FSH u 1,230 ml vodene otopine, što je dovoljno za ukupnu neto dozu od 900 IU.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina se ne smije upotrijebiti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Puregon otopina za injekciju namijenjena je za uporabu s brizgalicom Puregon Pen.

Upute za uporabu brizgalice moraju se pažljivo slijediti.

Prije injiciranja iz uloška se moraju odstraniti mjehurići zraka (vidjeti upute za uporabu brizgalice).

Čak i ako je bolesnik pravilno primijenio sve doze, nakon dovršetka primjene lijeka Puregon u ulošku može preostati mala količina Puregon otopine za injekciju. Bolesnike je potrebno uputiti da ne pokušavaju iskoristiti preostalu Puregon otopinu za injekciju, već da pravilno zbrinu uložak.

Prazni ulošci se ne smiju ponovno puniti.

Puregon ulošci izrađeni su tako da se u uložak ne može umiješati drugi lijek.

Upotrijebljene igle moraju se ukloniti odmah po injiciranju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Puregon 150 IU/0,18 ml otopina za injekciju
EU/1/96/008/040

Puregon 300 IU/0,36 ml otopina za injekciju
EU/1/96/008/038

Puregon 600 IU/0,72 ml otopina za injekciju
EU/1/96/008/039

Puregon 900 IU/1,08 ml otopina za injekciju
EU/1/96/008/041

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. svibnja 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. svibnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

DD mjesec GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI – Puregon 150 IU/0,18 ml 1 uložak****1. NAZIV LIJEKA**

Puregon 150 IU/0,18 ml otopina za injekciju
folitropin beta

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

225 IU aktivnosti rekombinantnog FSH/0,270 ml
Neto sadržaj 150 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: saharoza, natrijev citrat, L-metionin, polisorbat 20 i benzilni alkohol u vodi za injekcije; natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina za podešavanje pH.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 uložak

1 pakiranje s 3 igle za brizgalicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena (s.c.)
Samo za primjenu s brizgalicom Puregon Pen.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon što se iglom probije gumeni umetak uloška, lijek se smije čuvati najdulje 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvanje u ljekarni**

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.

Čuvanje kod bolesnika

Imate dvije mogućnosti:

1. Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.
 2. Čuvati jednokratno na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 3 mjeseca.
- Uložak čuvati u vanjskom pakiranju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/008/040

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA ULOŠKU Puregon 150 IU/0,18 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Puregon 150 IU/0,18 ml injekcija
folitropin beta

S.C.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,270 ml

6. DRUGO

Organon

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI – Puregon 300 IU/0,36 ml 1 uložak****1. NAZIV LIJEKA**

Puregon 300 IU/0,36 ml otopina za injekciju
folitropin beta

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

400 IU aktivnosti rekombinantnog FSH/0,480 ml
Neto sadržaj 300 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: saharoza, natrijev citrat, L-metionin, polisorbat 20 i benzilni alkohol u vodi za injekcije; natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina za podešavanje pH.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 uložak

2 pakiranja s 3 igle za brizgalicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena (s.c.)
Samo za primjenu s brizgalicom Puregon Pen.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon što se iglom probije gumeni umetak uloška, lijek se smije čuvati najdulje 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvanje u ljekarni**

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.

Čuvanje kod bolesnika

Imate dvije mogućnosti:

1. Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.
 2. Čuvati jednokratno na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 3 mjeseca.
- Uložak čuvati u vanjskom pakiranju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/008/038

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA ULOŠKU Puregon 300 IU/0,36 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Puregon 300 IU/0,36 ml injekcija
folitropin beta

S.C.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,480 ml

6. DRUGO

Organon

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI – Puregon 600 IU/0,72 ml 1 uložak****1. NAZIV LIJEKA**

Puregon 600 IU/0,72 ml otopina za injekciju
folitropin beta

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

700 IU aktivnosti rekombinantnog FSH/0,840 ml
Neto sadržaj 600 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: saharoza, natrijev citrat, L-metionin, polisorbat 20 i benzilni alkohol u vodi za injekcije; natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina za podešavanje pH.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 uložak

2 pakiranja s 3 igle za brizgalicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena (s.c.)
Samo za primjenu s brizgalicom Puregon Pen.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon što se iglom probije gumeni umetak uloška, lijek se smije čuvati najdulje 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvanje u ljekarni**

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.

Čuvanje kod bolesnika

Imate dvije mogućnosti:

1. Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.
 2. Čuvati jednokratno na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 3 mjeseca.
- Uložak čuvati u vanjskom pakiranju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/008/039

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA ULOŠKU Puregon 600 IU/0,72 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Puregon 600 IU/0,72 ml injekcija
folitropin beta

S.C.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,840 ml

6. DRUGO

Organon

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI – Puregon 900 IU/1,08 ml 1 uložak****1. NAZIV LIJEKA**

Puregon 900 IU/1,08 ml otopina za injekciju
folitropin beta

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1025 IU aktivnosti rekombinantnog FSH/1,230 ml
Neto sadržaj 900 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: saharoza, natrijev citrat, L-metionin, polisorbat 20 i benzilni alkohol u vodi za injekcije; natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina za podešavanje pH.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 uložak

3 pakiranja s 3 igle za brizgalicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena (s.c.)
Samo za primjenu s brizgalicom Puregon Pen.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon što se iglom probije gumeni umetak uloška, lijek se smije čuvati najdulje 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvanje u ljekarni**

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.

Čuvanje kod bolesnika

Imate dvije mogućnosti:

1. Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.
 2. Čuvati jednokratno na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 3 mjeseca.
- Uložak čuvati u vanjskom pakiranju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/008/041

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA ULOŠKU Puregon 900 IU/1,08 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Puregon 900 IU/1,08 ml injekcija
folitropin beta

S.C.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,230 ml

6. DRUGO

Organon

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Puregon 150 IU/0,18 ml otopina za injekciju

Puregon 300 IU/0,36 ml otopina za injekciju

Puregon 600 IU/0,72 ml otopina za injekciju

Puregon 900 IU/1,08 ml otopina za injekciju

folitropin beta

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj lijek je propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Puregon i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Puregon
3. Kako primjenjivati Puregon
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Puregon
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Puregon i za što se koristi

Puregon otopina za injekciju sadrži folitropin beta, hormon poznat kao folikulostimulirajući hormon (FSH).

FSH pripada skupini gonadotropina, koji su važni za ljudsku plodnost i reprodukciju. U žena je FSH potreban za rast i razvoj folikula u jajnicima. Folikuli su male okrugle vrećice koje sadrže jajne stanice. U muškaraca je FSH potreban za stvaranje spermija.

Puregon se koristi za liječenje neplodnosti u sljedećim situacijama:

Žene

Puregon se može primjenjivati za izazivanje ovulacije u žena koje nemaju ovulaciju i nisu odgovorile na liječenje klomifen citratom.

U žena koje su uključene u postupke medicinski potpomognute oplodnje, uključujući izvantjelesnu oplodnju (IVF) i druge metode, Puregon može dovesti do razvoja većeg broja folikula.

Muškarci

Puregon se može koristiti za stvaranje spermija u muškaraca koji su neplodni zbog smanjene razine hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Puregon

Nemojte primjenjivati Puregon

U slučajevima:

- ako ste alergični na folitropin beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tumor jajnika, dojki, maternice, testisa ili mozga (hipofize ili hipotalamusa)
- ako imate jako ili nepravilno krvarenje iz rodnice nepoznatog uzroka

- ako Vam jajnici ne funkcioniraju zbog stanja koje se zove primarno zatajenje jajnika
- ako imate ciste na jajniku ili povećane jajnike, koji nisu posljedica sindroma policističnih jajnika (PCOS)
- ako imate nepravilnosti spolnih organa koje onemogućavaju normalnu trudnoću
- ako imate fibroidne tumore maternice koji onemogućavaju normalnu trudnoću
- ako ste muškarac i neplodni ste zbog stanja koje se zove primarno zatajenje testisa.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Puregon:

- ako ste imali alergijsku reakciju na neke antibiotike (neomicin i/ili streptomycin)
- ako imate tegobe s hipofizom ili hipotalamusom koje nisu pod kontrolom
- ako imate smanjenu aktivnost štitne žlijezde (hipotireozu)
- ako Vam nadbubrežne žlijezde ne rade ispravno (adrenokortikalna insuficijencija)
- ako imate visoke razine prolaktina u krvi (hiperprolaktinemija)
- ako imate neka druga zdravstvena stanja (na primjer, šećernu bolest, srčanu bolest ili neku drugu dugotrajnu bolest).

Ako ste žena:

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Vaš liječnik će redovito provjeravati učinak liječenja kako bi iz dana u dan mogao odabrati pravilnu dozu lijeka Puregon. Možda ćete obavljati redovne ultrazvučne preglede jajnika. Liječnik Vam također može provjeriti razine hormona u krvi. Ovo je vrlo važno jer previsoka doza FSH-a može dovesti do rijetkih ali ozbiljnih komplikacija kada su jajnici pretjerano stimulirani pa rastući folikuli mogu postati veći nego što je normalno. To se ozbiljno medicinsko stanje zove sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS). U rijetkim slučajevima, teški oblik OHSS-a može biti životno opasan. OHSS uzrokuje iznenadno nakupljanje tekućine u području trbuha i prsnog koša i može uzrokovati stvaranje krvnih ugrušaka. Ako primijetite jako napuhnut trbuh, bol u području trbuha (abdomena), mučninu, povraćanje, iznenadno povećanje tjelesne težine zbog nakupljanja tekućine, proljev, smanjeno mokrenje ili otežano disanje, odmah se javite liječniku (također pogledajte dio 4 Moguće nuspojave). → Redovito praćenje odgovora na liječenje FSH-om pridonosi sprječavanju pretjerane stimulacije jajnika. Odmah se javite svom liječniku ako osjetite bolove u trbuhu, čak i ako se to dogodi nekoliko dana nakon posljednje injekcije.

Višeploidna trudnoća ili prirodene mane

Nakon liječenja preparatima gonadotropina, povećava se vjerojatnost višeploidne trudnoće, čak i kad se u maternicu prenese samo jedan zametak. Višeploidne trudnoće predstavljaju povećan zdravstveni rizik i za majku i za bebe u vrijeme oko poroda. Osim toga, višeploidne trudnoće kao i posebne osobine bolesnika koji se liječe od neplodnosti (npr. dob žene, osobine sperme, genetsko nasljeđe oba roditelja) mogu biti povezane s povećanim rizikom od prirođenih mana.

Komplikacije trudnoće

Postoji nešto povećan rizik od izvanmaternične trudnoće (ektopična trudnoća). Stoga Vaš liječnik mora napraviti rani pregled ultrazvukom kako bi isključio mogućnost izvanmaternične trudnoće. U žena koje se liječe od neplodnosti nešto je veća vjerojatnost spontanog pobačaja.

Krvni ugrušak (tromboza)

Liječenje lijekom Puregon, baš kao i sama trudnoća, mogu povećati rizik od nastanka krvnog ugruška (tromboze). Tromboza je stvaranje krvnih ugrušaka u krvnim žilama.

Krvni ugrušci mogu dovesti do ozbiljnih medicinskih stanja, kao što su:

- začepljenje u plućima (plućna embolija)
- moždani udar
- srčani udar
- tegobe s krvnim žilama (tromboflebitis)

- nedostatak protoka krvi (duboka venska tromboza) zbog čega možete izgubiti ruku ili nogu.

Molimo razgovarajte o tome sa svojim liječnikom prije početka liječenja, a osobito:

- ako znate da imate povećan rizik za razvoj tromboze
- ako ste Vi ili netko u Vašoj užoj obitelji imali trombozu
- ako imate izrazito povećanu tjelesnu težinu.

Torzija jajnika

Nakon liječenja gonadotropinima, uključujući i Puregon, nastala je torzija jajnika. Torzija jajnika je uvrtnje jajnika. Uvrtnje jajnika može prekinuti dotok krvi u jajnik.

Prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek, obavijestite svog liječnika:

- ako ste ikad imali sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako ste ikad imali kirurški zahvat u trbuhu (abdomenu)
- ako ste ikad imali uvrtnje jajnika
- ako ste imali ili imate ciste na jajniku ili jajnicima.

Tumori jajnika i drugih reproduktivnih organa

Zabilježeni su tumori jajnika i drugih reproduktivnih organa u žena koje su se liječile zbog neplodnosti. Nije poznato povećava li liječenje lijekovima za plodnost rizik od tih tumora u neplodnih žena.

Druga medicinska stanja

Dodatno, prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek, obavijestite svog liječnika:

- ako Vam je liječnik rekao da trudnoća za Vas može biti opasna.

Ako ste muškarac:

Muškarci koji imaju previše FSH-a u krvi

Povećane razine FSH-a u krvi su znak oštećenja testisa. U takvim slučajevima Puregon obično nije učinkovit. Kako bi provjerio učinak liječenja, liječnik može zatražiti analizu uzorka sjemena 4 do 6 mjeseci nakon početka liječenja.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene lijeka Puregon u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Puregon

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Učinak lijeka Puregon može biti povećan ako se koristi u kombinaciji s klomifen citratom. Ako se primjenjuje agonist GnRH-a (lijek koji sprječava preranu ovulaciju), možda će biti potrebne veće doze lijeka Puregon.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek. Ne smijete uzimati Puregon ako ste već trudni ili mislite da ste trudni.

Puregon može utjecati na stvaranje mlijeka. Nije vjerojatno da će Puregon prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika prije uzimanja lijeka Puregon.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Puregon utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Puregon sadrži benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 10 mg benzilnog alkohola po ml.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako imate bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza“).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza“).

Puregon sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Puregon

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje u žena

Vaš liječnik će odrediti početnu dozu koja se može prilagođavati tijekom liječenja. Detalji o režimima liječenja navedeni su u nastavku.

Postoje velike razlike među ženama u odgovoru jajnika na FSH, zbog čega nije moguće odrediti režim doziranja koji bi bio prikladan za sve bolesnice. Kako bi odredio pravilnu dozu, Vaš liječnik će provjeravati rast folikula ultrazvukom i mjerenjem količine estradiola (ženskog spolnog hormona) u krvi.

* *Žene koje nemaju ovulaciju*

Liječnik će odrediti početnu dozu. Ta se doza daje najmanje sedam dana. Ako nema odgovora jajnika, dnevna doza će se postupno povećavati dok rast folikula i/ili koncentracije estradiola u plazmi ne ukažu na dobar odgovor. Nakon toga se dnevna doza održava sve dok se ne uoči folikul odgovarajuće veličine. Za to je obično dovoljno 7-14 dana liječenja. Tada se liječenje lijekom Puregon prekida i potiče se ovulacija davanjem humanog korionskog gonadotropina (hCG).

* *Postupci medicinski potpomognute oplodnje, npr. izvantjelesna oplodnja (IVF)*

Liječnik će odrediti početnu dozu. Ta se doza daje najmanje prva četiri dana. Nakon toga se doza može prilagoditi ovisno o odgovoru jajnika. Kad se ustanovi dovoljan broj folikula odgovarajuće veličine, davanjem hCG-a potiče se završna faza sazrijevanja folikula. Jajna stanica ili više njih vade se 34-35 sati kasnije.

Doziranje u muškaraca

Puregon se obično daje u dozi od 450 IU tjedno, većinom u tri odijeljene doze od 150 IU, u kombinaciji s drugim hormonom (hCG). Liječenje traje najmanje 3-4 mjeseca, što odgovara vremenu potrebnom za razvoj spermija i vremenu u kojemu se može očekivati poboljšanje. Ako nakon tog razdoblja nije započelo stvaranje spermija, liječenje se može nastaviti još najmanje 18 mjeseci.

Kako se daju injekcije

Puregon otopina za injekciju u ulošcima namijenjena je za primjenu u injekcijskoj brizgalici Puregon Pen. Morate pažljivo slijediti zasebne upute za uporabu brizgalice. Uložak ne smijete upotrijebiti ako otopina sadrži čestice ili nije bistra.

Koristeći brizgalicu, injekciju neposredno pod kožu (na primjer u donji dio trbuha) si možete dati sami, ili Vam je može dati partner/partnerica. Liječnik će Vam reći kada i na koji način to možete učiniti. Ako sami injicirate Puregon, pažljivo slijedite upute kako biste Puregon primijenili pravilno i uz minimalnu nelagodu.

Prva injekcija lijeka Puregon smije se dati samo u prisustvu liječnika ili medicinske sestre.

Čak i ako ste pravilno primijenili sve doze, nakon dovršetka primjene lijeka Puregon u ulošku može preostati mala količina lijeka. Ne pokušavajte iskoristiti preostali lijek. Nakon primjene posljednje doze uložak morate pravilno zbrinuti.

Ako primijenite više lijeka Puregon nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika.

Prevelika doza lijeka Puregon može uzrokovati hiperstimulaciju jajnika (OHSS), što možete osjetiti kao bol u trbuhu. Ako Vas muče bolovi u trbuhu, odmah obavijestite liječnika. Također pogledajte dio 4 o mogućim nuspojavama.

Ako ste zaboravili primijeniti Puregon

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

→ Javite se liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite:

znakove ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije) kao što su oticanje lica, usana, grla ili jezika koje otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka i osjećaj gubitka svijesti.

Ozbiljne nuspojave u žena

Komplikacija liječenja FSH-om je hiperstimulacija jajnika. Prekomjerna stimulacija jajnika može prijeći u medicinsko stanje koje se zove **sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)**, što može predstavljati ozbiljan medicinski problem. Rizik se može smanjiti pažljivim praćenjem razvoja folikula tijekom liječenja. Vaš liječnik će Vam pregledavati jajnike ultrazvukom kako bi pažljivo pratio broj sazrijevajućih folikula. Vaš liječnik Vam također može provjeriti razine hormona u krvi. Prvi simptomi su bol u trbuhu, mučnina ili proljev. U težim slučajevima simptomi mogu uključivati povećanje jajnika, nakupljanje tekućine u trbuhu i/ili prsnoj koži (što može uzrokovati iznenadno povećanje tjelesne težine zbog nakupljanja tekućine) i nastanak krvnih ugrušaka u cirkulaciji.

Pogledajte upozorenja i mjere opreza u dijelu 2.

→ Odmah se javite liječniku ako osjetite bolove u trbuhu ili ako se pojavi neki drugi simptom hiperstimulacije jajnika, čak i ako se to dogodi nekoliko dana nakon posljednje injekcije.

Ako ste žena:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- reakcije na mjestu injiciranja (kao što su nastajanje modrica, bol, crvenilo, oticanje i svrbež)
- sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)
- bol u zdjelici

- bol u trbuhu i/ili nadutost

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- tegobe s dojkama (uključujući osjetljivost)
- proljev, zatvor ili nelagoda u trbuhu
- povećanje maternice
- mučnina
- reakcije preosjetljivosti (kao što su osip, crvenilo, koprivnjača i svrbež)
- ciste ili povećanje jajnika
- torzija jajnika (bolno uvrtnanje jajnika)
- krvarenje iz rodnice

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- krvni ugrušci (mogu se javiti i bez neželjene pretjerane stimulacije jajnika, pogledajte upozorenja i mjere opreza u dijelu 2).

Nuspojave nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije:
 - oticanje lica, usana, grla ili jezika koje otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka
 - blijeda koža, slabi i ubrzani otkucaji srca ili osjećaj gubitka svijesti

Također su prijavljeni izvanmaternična trudnoća (ektopična trudnoća), pobačaj i višeploidna trudnoća. Te se nuspojave ne smatraju povezanim s primjenom lijeka Puregon nego s medicinski potpomognutom oplodnjom ili posljedičnom trudnoćom.

Ako ste muškarac:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- akne
- reakcije na mjestu injiciranja (kao što su otvrdnuće i bol)
- glavobolja
- osip
- razvoj dojki
- cista testisa

Nuspojave nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije:
 - oticanje lica, usana, grla ili jezika koje otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka
 - blijeda koža, slabi i ubrzani otkucaji srca ili osjećaj gubitka svijesti

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Puregon

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvanje u ljekarni

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.

Čuvanje kod bolesnika

Imate dvije mogućnosti:

1. Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.
2. Čuvati jednokratno na temperaturi od ili ispod 25 °C (sobnoj temperaturi) najdulje 3 mjeseca.

Zabilježite kada ste lijek počeli čuvati izvan hladnjaka.

Uloške čuvati u vanjskom pakiranju.

Nakon što se iglom probije gumeni umetak uloška, lijek se smije čuvati najdulje 28 dana. Zabilježite dan prve uporabe uloška u tablicu doziranja, kako je navedeno u Priručniku za uporabu brizgalice Puregon Pen.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Upotrijebljene igle morate ukloniti odmah po injiciranju.

U uložak ne smijete umiješati drugi lijek.

Prazni ulošci se ne smiju ponovno puniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Puregon sadrži

- Jedan uložak sadrži djelatnu tvar folitropin beta, hormon poznat kao folikulostimulirajući hormon (FSH), u koncentraciji od 833 IU/ml vodene otopine.
- Drugi sastojci su saharoza, natrijev citrat, L-metionin, polisorbit 20 i benzilni alkohol u vodi za injekcije. Natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina mogu se koristiti za podešavanje pH.

Kako Puregon izgleda i sadržaj pakiranja

Puregon otopina za injekciju (injekcija) je bistra, bezbojna tekućina. Dostupna je u staklenim ulošcima, u pakiranju od 1 uloška.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za folitropin beta, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o **anafilaktičkoj reakciji** iz spontanijh prijava, uključujući slučajeve s bliskom vremenskom povezanošću, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između folitropina beta i anafilaktičke reakcije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je shodno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže folitropin beta.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za folitropin beta, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) folitropin beta nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.