

## 1. IME ZDRAVILA

Puregon 300 i.e./0,36 ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En vložek vsebuje neto skupni odmerek 300 i.e. rekombinantnega folikle stimulirajočega hormona (FSH) v 0,36 ml vodne raztopine. Raztopina za injiciranje vsebuje zdravilno učinkovino folitropin beta, pridobljen s pomočjo genetskega inženiringa z uporabo ovarijskih celic kitajskega hrčka (Chinese hamster ovary, CHO), v koncentraciji 833 i.e./ml vodne raztopine. Ta jakost ustreza 83,3 mikrogramom beljakovin/ml (specifična biološka aktivnost *in vivo* ustreza približno 10.000 i.e. FSH / mg beljakovin).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra in brezbarvna raztopina.

V vložkih, namenjenih za uporabo z injekcijskim peresnikom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### *Pri ženskah*

Zdravilo Puregon je indicirano za zdravljenje neplodnosti pri ženskah v naslednjih kliničnih primerih:

- odsotnost ovulacije (vključno s sindromom policističnih jajčnikov (PCOS – polycystic ovarian syndrome)) pri ženskah, pri katerih je bilo zdravljenje s klomifenijevim citratom neuspešno;
- nadzorovana hiperstimulacija jajčnikov, da se sproži razvoj multiplih foliklov pri programih oploditve z biomedicinsko pomočjo [npr. zunajtelesna oploditev/prenos zarodka (IVF/ET), prenos gamete v jajcevod (GIFT) ter intracitoplazemske injekcije sperme (ICSI)].

#### *Pri moških*

- Nezadostna spermatogeneza zaradi hipogonadotropnega hipogonadizma.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Puregon je treba začeti pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju zdravljenja neplodnosti.

Prvo injekcijo zdravila Puregon morajo bolniki prejeti pod neposrednim zdravniškim nadzorom.

#### Odmerjanje

##### *Odmerjanje pri ženskah*

Ker obstajajo velike inter- in intra- individualne razlike v odzivu jajčnikov na eksogene gonadotropine, ni mogoče določiti enotne sheme odmerjanja. Zato mora biti odmerjanje individualno, odvisno od odziva jajčnikov. Za določitev odmerkov je potrebna ultrazvočna preiskava in kontrola koncentracije estradiola.

Pri uporabi injekcijskega peresnika morate upoštevati, da je peresnik natančen pripomoček, ki natančno injicira nastavljeni odmerek. Pokazali so, da s peresnikom injiciramo v povprečju 18 % večjo količino FSH kot z navadno brizgo. To je lahko še posebej pomembno pri prehodu z navadne brizge na peresnik v času enega ciklusa terapije. Še posebej pri prehodu z brizge na peresnik so lahko potrebne manjše prilagoditve odmerka, da preprečimo dajanje prevelikega odmerka.

Na osnovi rezultatov primerjalnih kliničnih študij se je izkazalo, da je primernejše dati manjše celotne odmerke zdravila Puregon v krajšem obdobju zdravljenja, kot se običajno dajejo pri urinskem FSH, ne le z namenom optimizacije razvoja folikla temveč tudi za zmanjšanje tveganja za neželjeno hiperstimulacijo jajčnikov (glejte poglavje 5.1).

Klinične izkušnje z zdravilom Puregon temeljijo na treh ciklikih zdravljenja za obe indikaciji. Celotne izkušnje z zunajtelesno oploditvijo kažejo, da uspešnost zdravljenja ostaja na splošno nespremenjena med prvimi štirimi poskusi, nato pa počasi pada.

- Odsotnost ovulacije

Priporočamo postopno shemo zdravljenja, ki se začne z odmerki 50 i.e. zdravila Puregon na dan. Začetni odmerek mora ženska prejemati najmanj sedem dni. Če ni odziva jajčnikov, dnevni odmerek počasi povečujte, dokler rast folikla in/ali plazemske koncentracije estradiola ne pokažejo zadostnega farmakodinamičnega odziva. 40-100 % dnevno povečanje plazemske koncentracije estradiola šteje za optimalnega. Takšen odmerek nato vzdržujte, dokler ne ustvarite predovulacijskih pogojev. Predovulacijski pogoji so doseženi tedaj, ko ultrazvočna preiskava pokaže prisotnost dominantnega folikla s premerom najmanj 18 mm in/ali ko plazemske vrednosti estradiola dosežejo 300 do 900 pikogramov/ml (1000 do 3000 pmol/l). Običajno zadostuje 7 do 14 dni zdravljenja. Takrat prenehajte zdravljenje z zdravilom Puregon in spodbudite ovulacijo s humanim horionskim gonadotropinom (hCG).

Če je število primernih foliklov preveliko ali če plazemske vrednosti estradiola prehitro naraščajo, t.j. na več kot dvakratno vrednost estradiola dva ali tri dni zapored, morate dnevni odmerek zmanjšati.

Ker folikli s premerom, večjim od 14 mm, lahko omogočijo nosečnost, multipli predovulacijski folikli s premerom, večjim od 14 mm, predstavljajo tveganje za večplodno nosečnost. V tem primeru je treba zdravljenje s hCG opustiti in poskrbeti, da ženska ne zanosi, da ne pride do večplodne nosečnosti.

- Nadzorovana hiperstimulacija jajčnikov pri programih oploditve z biomedicinsko pomočjo

Uporabljamo več različnih stimulacijskih protokolov. Priporočamo začetni odmerek 100 do 225 i.e., ki ga dajte ženski najmanj prve štiri dni. Nato odmerke lahko prilagajate glede na odzivanje jajčnikov. Klinične študije so pokazale, da zadostujejo vzdrževalni odmerki od 75 do 375 i.e., ki jih dajte ženski od šest do dvanajst dni, čeprav je lahko potrebno tudi daljše zdravljenje.

Zdravilo Puregon lahko dajete kot monoterapijo ali v kombinaciji z agonistom ali antagonistom GnRH za preprečitev prezgodnje luteinizacije. Pri uporabi agonista GnRh bo morda potreben večji odmerek zdravila Puregon za ustrezen folikularni odziv.

Odzivnost jajčnikov spremljajte z ultrazvočnimi preiskavami in z merjenjem plazemskih vrednosti estradiola. Ko ultrazvočna preiskava pokaže najmanj tri prisotne folikle s premerom 16 do 20 mm, in ko se tudi vrednosti estradiola ustrezno povečajo (plazemske koncentracije približno 300 do 400 pikogramov/ml (1000 do 1300 pmol/l) za vsak folikel s premerom večjim od 18 mm), sprožite končno fazo zorenja folikla s hCG. Oocite odvzamite 34 do 35 ur pozneje.

### *Odmerjanje pri moških*

Moškim dajte 450 i.e. zdravila Puregon na teden, najbolje v 3 odmerkih po 150 i.e., skupaj s hCG. Zdravljenje z zdravilom Puregon in hCG mora trajati najmanj 3 do 4 mesece, preden lahko pričakujete izboljšanje spermatogeneze. Za oceno odziva pri bolniku je priporočljivo opraviti analizo sperme 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja. Če v tem času ni opaziti odziva, zdravljenje s kombinacijo omenjenih zdravil lahko nadaljujete; sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko potrebno 18 mesecev ali več, da dosežemo spermatogenezo.

Ustreznih indikacij za uporabo zdravila Puregon pri otrocih ni.

### Način uporabe

Puregon raztopino za injiciranje v vložkih smo razvili za uporabo v peresniku Puregon Pen in se uporablja subkutano. Menjajte mesto injiciranja, da ne pride do atrofije maščevja. Z uporabo peresnika lahko zdravilo Puregon injicira bolnik, če od zdravnika dobi ustrezna navodila.

### **4.3 Kontraindikacije**

*Za ženske in moške:*

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov
- tumorji jajčnikov, dojk, maternice, testisov, hipofize ali hipotalamusa
- primarna odpoved spolnih žlez

Dodatno za ženske

- nepojasnjena krvavitev iz nožnice
- ciste na jajčnikih ali povečani jajčniki, ki niso posledica sindroma policističnih jajčnikov (PCOS)
- malformacije spolnih organov, ki preprečujejo nosečnost
- fibromi maternice, ki preprečujejo nosečnost

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

- Zdravilo Puregon lahko vsebuje sledi streptomicina in/ali neomicina. Ta dva antibiotika lahko povzročita preobčutljivostne reakcije pri občutljivih osebah.
- Izključiti morate nenadzorovane negonadne endokrinopatije (npr. motnje v delovanju ščitnice, nadledvične žleze ali hipofize).

Pri ženskah

- Pri nosečnosti, ki sledi indukciji ovulacije z gonadotropini, obstaja povečano tveganje za večplodno nosečnost. Z ustreznim prilagajanjem odmerka FSH lahko preprečite razvoj multiplih foliklov. Pri večplodni nosečnosti, predvsem z velikim številom zarodkov, je tveganje za mater in plod povečano. Pred začetkom zdravljenja ženske poučite o potencialnih tveganjih večplodne nosečnosti.
- Ker imajo neplodne ženske v postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo, posebno pri IVF, pogosto prizadete jajcevode, je pri njih lahko povečana pogostost zunajmaternične nosečnosti. Zato je zgodnja ultrazvočna preiskava, ki potrjuje maternično nosečnost, zelo pomembna.
- Število splavov pri ženskah v postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo je večje kot pri

normalni populaciji.

- Pogostost prirojenih razvojnih napak je pri tehnologijah oploditve z biomedicinsko pomočjo morda nekoliko večja kot pri naravnih zanositvah, kar je verjetno posledica različnih lastnosti staršev (npr. materina starost, značilnosti sperme) in večplodnih nosečnosti.
- Neželena hiperstimulacija jajčnikov: Pred začetkom zdravljenja in v rednih časovnih razmikih med njim je treba ženskam z ultrazvočno preiskavo oceniti stopnjo razvoja foliklov in določiti koncentracijo estradiola. Hkrati z razvojem velikega števila foliklov se vrednost estradiola lahko zelo hitro poveča, npr. dva do tri dni zapored lahko opazite tudi več kot dvakratno dnevno vrednost, in doseže izjemno velike vrednosti. Hiperstimulacijo jajčnikov lahko potrdite z ultrazvočno preiskavo. Če se pojavi neželena hiperstimulacija jajčnikov (ki ni del nadzorovane hiperstimulacije jajčnikov v programih oploditve z biomedicinsko pomočjo), morate zdravljenje z zdravilom Puregon prekiniti. Pri tem je treba poskrbeti, da ženska ne zanosi, in prekiniti dajanje hCG, ker le-ta lahko poleg večkratne ovulacije povzroči tudi sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Klinični simptomi in znaki blagega sindroma hiperstimulacije jajčnikov so bolečine v trebuhu, navzea, driska in blago do zmerno povečanje jajčnikov in cist na njih. V povezavi s sindromom hiperstimulacije jajčnikov so poročali o prehodno nenormalnih izvidih preiskav delovanja jeter, ki kažejo na motnje delovanja jeter in jih lahko spremljajo morfološke spremembe, ugotovljene pri jetrni biopsiji. V redkih primerih se pojavi huda oblika sindroma hiperstimulacije jajčnikov, ki je lahko smrtno nevarna. Zanj so značilne velike ciste na jajčnikih (ki rade počijo), ascites, pogosto hidrotoraks in povečanje telesne mase. Poročali so tudi o venski ali arterijski tromboemboliji, povezani z OHSS.
- Po zdravljenju s folitropinom beta in po dajanju drugih gonadotropinov so poročali o torziji jajčnikov, ki je lahko povezana z drugimi dejavniki tveganja, kot so OHSS, nosečnost, predhodni abdominalni kirurški poseg, torzija jajčnikov v pretekli anamnezi, pretekla ali obstoječa cista na jajčnikih in policistični jajčniki. Poškodbo jajčnika zaradi zmanjšane oskrbe s krvjo lahko omejimo z zgodnjo diagnozo in takojšnjo odpravo torzije t.j. odvitjem jajčnika.
- Pri ženskah, ki so se večkrat zdravile zaradi neplodnosti, so poročali o benignih in malignih novotvorbah na jajčnikih in drugih spolnih organih. Do sedaj še ni ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini povečuje osnovno tveganje za nastanek tumorjev pri neplodnih ženskah.
- Pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombozo, kot so osebna ali družinska anamneza, huda debelost (indeks telesne mase  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) ali trombofilija, se med zdravljenjem z gonadotropini in po njem lahko poveča tveganje za venske ali arterijske tromboembolične dogodke. Pri teh ženskah morate pretehtati prednosti zdravljenja IVF v primerjavi s tveganjem, saj tudi sama nosečnost povečuje tveganje za trombozo.

Pri moških

- Zvišane vrednosti endogenega FSH pri moških so znak primarne odpovedi testisov. Taki bolniki se na zdravljenje z zdravilom Puregon in s hCG ne odzivajo.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila Puregon in klomifenijevega citrata lahko poveča odziv foliklov. Po desenzibilizaciji hipofize z agonistom GnRh bo za enak folikularni odziv morda potreben večji odmerek zdravila Puregon.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### *Plodnost*

Zdravilo Puregon uporabljamo za zdravljenje žensk v postopku indukcije ovulacije ali nadzorovane hiperstimulacije jajčnikov v programih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Pri moških uporabljamo zdravilo Puregon za zdravljenje zmanjšane spermatogeneze zaradi hipogonadotropnega hipogonadizma. Za odmerjanje zdravila in način uporabe glejte poglavje 4.2.

### *Nosečnost*

Med nosečnostjo ni indikacije za uporabo zdravila Puregon. Pri klinični uporabi gonadotropinov po nadzorovani ovarijski hiperstimulaciji niso poročali o tveganju za teratogene učinke. V primeru uporabe med nosečnostjo ne moremo izključiti možnosti teratogenih učinkov rekombinantnega FSH zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov. Vendar do danes niso poročali o nobenih posebnih malformacijah. Tudi študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov.

### *Dojenje*

Podatkov o izločanju folitropina beta v materino mleko iz kliničnih študij ali iz študij pri živalih ni na voljo. Izločanje folitropina beta v materino mleko je malo verjetno zaradi njegove velike molekulske mase. Če bi se folitropin beta izločal v materino mleko, bi se v prebavilih otroka razgradil. Folitropin beta lahko vpliva na nastajanje mleka.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Puregon nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

Klinična uporaba zdravila Puregon intramuskularno ali subkutano lahko povzroči lokalne reakcije na mestu injiciranja (pri 3 % vseh zdravljenih bolnikov). Te lokalne reakcije pa so večinoma blage in prehodne. Občasno so opažali generalizirane preobčutljivostne reakcije (pri približno 0,2 % vseh bolnikov, zdravljenih z zdravilom Puregon).

### *Zdravljenje žensk*

Pri približno 4% žensk, v kliničnih preskušanjih zdravljenih z zdravilom Puregon, so poročali o sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS) (glejte poglavje 4.4). Med neželene učinke, povezane s tem sindromom, sodijo bolečine in/ali kongestija v medenici, trebušne bolečine in/ali napihnjenost trebuha, težave z dojkami ter povečanje jajčnikov.

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki zdravila Puregon, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri ženskah. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ).

<b>Razvrstitev po organskih sistemih</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	napihnjenost trebuha bolečine v trebuhu

Razvrstitev po organskih sistemih	Pogostnost	Neželeni učinek
	občasni	nelagodje v trebuhu zaprtje driska navzea
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	OHSS bolečine v medenici
	občasni	težave z dojkami <sup>1</sup> metroragija ciste na jajčnikih povečanje jajčnikov torzija jajčnika povečanje maternice krvavitev iz nožnice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcija na mestu injiciranja <sup>2</sup>
	občasni	generalizirane preobčutljivostne reakcije <sup>3</sup>

1. Med težave z dojkami sodijo občutljivost, bolečine in/ali nabreklost dojk ter boleče bradavice.
2. Med lokalne reakcije na mestu injiciranja sodijo: modrice, bolečine, pordelost, otekanje in srbenje.
3. Med generalizirane preobčutljivostne reakcije sodijo eritem, urtikarija, izpuščaj in pruritus.

Poleg tega so poročali tudi o zunajmaternični nosečnosti, splavu in večplodnih nosečnostih. Za te velja, da so povezani s postopkom oploditve z biomedicinsko pomočjo ali s posledično nosečnostjo.

Tako kot zdravljenje z drugimi gonadotropini je bilo tudi zdravljenje z zdravilom Puregon/hCG v redkih primerih povezano s tromboembolizmom.

#### *Zdravljenje moških*

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki zdravila Puregon, o katerih so poročali v kliničnem preskušanju pri moških (zdravilo je prejelo 30 bolnikov). Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

Razvrstitev po organskih sistemih	Pogostnost <sup>1</sup>	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni kože in podkožja	pogosti	akne izpuščaj
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	cista epididimusa ginekomastija

Razvrstitev po organskih sistemih	Pogostnost <sup>1</sup>	Neželeni učinek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcija na mestu injiciranja <sup>2</sup>

1. Med pogostimi neželenimi učinki so naštet tudi tisti, o katerih so poročali samo enkrat, ker že eno poročilo pomeni pogostnost več kot 1 %.

2. Med lokalne reakcije na mestu injiciranja sodita zatrdlina in bolečina.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o akutni toksičnosti zdravila Puregon pri ljudeh ni na voljo, vendar so poskusi na živalih pokazali, da je akutna toksičnost zdravila Puregon in urinskih gonadotropinov zelo majhna. Preveliki odmerki FSH lahko povzročijo hiperstimulacijo jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in modulatorji genitalnega sistema, gonadotropni hormoni; oznaka ATC: G03GA06.

Zdravilo Puregon vsebuje rekombinantni FSH, ki ga pridobivajo s tehnologijo rekombinantne DNK. Pri tem uporabljajo linijo ovarijskih celic kitajskega hrčka, ki jih transfekirajo z geni humanih podenot FSH. Primarno aminokislinsko zaporedje je enako tistemu v naravnem človeškem FSH, obstajajo pa majhne razlike v strukturi ogljikovodikove verige.

FSH je nujno potreben za normalno rast in zorenje foliklov ter tvorbo gonadnih steroidov. Pri ženskah je vrednost FSH bistvenega pomena za začetek in trajanje razvoja foliklov ter posledično za čas zorenja foliklov in število foliklov, ki dozori. Zdravilo Puregon se torej lahko uporablja za spodbujanje razvoja foliklov in tvorbe steroidov v izbranih primerih, kjer je moteno delovanje gonad. Zdravilo Puregon se uporablja tudi za pospeševanje razvoja večjih foliklov pri programih oploditve z biomedicinsko pomočjo (npr. pri zunajtelesni oploditvi/prenosu zarodka (IVF/ET), prenosu gamete v jajcevod (GIFT) in pri intracitoplazemski injekciji sperme (ICSI)). Zdravljenju z zdravilom Puregon običajno sledi dajanje hCG, da se sproži zadnja stopnja zorenja folikla, ponovitev mejoze in pretrganje folikla.

V kliničnih študijah, kjer so primerjali uporabo rekombinantnega FSH (folitropina beta) in urinskega FSH za nadzorovano stimulacijo jajčnikov pri ženskah, ki so sodelovale v programu oploditve z biomedicinsko pomočjo in za indukcijo ovulacije (glejte preglednici 1 in 2 spodaj), je bilo zdravilo Puregon učinkovitejše od urinskega FSH v smislu manjšega celotnega odmerka in krajšega obdobja zdravljenja, ki je bilo potrebno za začetek zorenja foliklov.

Pri nadzorovani stimulaciji jajčnikov so z zdravilom Puregon dosegli večje število zbranih jajčec ob manjšem celotnem odmerku in v krajšem obdobju zdravljenja kot pri urinskem FSH.

Preglednica 1: Izsledki Študije 37608 (randomizirana primerjalna klinična študija v kateri so varnost in učinkovitost zdravila Puregon primerjali z urinskim FSH pri nadzorovani stimulaciji jajčnikov).

	<b>Puregon (n = 546)</b>	<b>u-FSH (n = 361)</b>
Srednje število zbranih jajčec	10,84*	8,95
Srednji celotni odmerek (št. ampul po 75 i.e.)	28,5*	31,8
Srednji čas trajanja stimulacije s FSH (število dni)	10,7*	11,3

\*Razlike med obema skupinama so bile statistično značilne ( $p < 0,05$ ).

Pri indukciji ovulacije je bil v skupini, ki je prejela zdravilo Puregon, srednji celotni odmerek manjši, srednji čas trajanja zdravljenja pa krajši kot v skupini, ki je prejela urinski FSH.

Preglednica 2: Izsledki Študije 37609 (randomizirana primerjalna klinična študija v kateri so varnost in učinkovitost zdravila Puregon primerjali z urinskim FSH pri indukciji ovulacije).

	<b>Puregon (n = 105)</b>	<b>u-FSH (n = 66)</b>
Srednje število foliklov $\geq 12$ mm	3,6*	2,6
$\geq 15$ mm	2,0	1,7
$\geq 18$ mm	1,1	0,9
Srednji celotni odmerek (i.e.) <sup>a</sup>	750*	1035
Srednji čas trajanja zdravljenja (dni) <sup>a</sup>	10,0*	13,0

\* Razlike med obema skupinama so bile statistično značilne ( $p < 0,05$ ).

<sup>a</sup> Omejeno na ženske s sproženo ovulacijo (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po subkutanem dajanju zdravila Puregon je maksimalna koncentracija FSH dosežena v času približno 12 ur. Zaradi upočasnjenega sproščanja z mesta injiciranja in zaradi razpolovnega časa izločanja, ki je okoli 40 ur (od 12 do 70 ur), ostanejo vrednosti FSH povečane 24 do 48 ur. Zaradi relativno dolgega razpolovnega časa izločanja vodi ponovno dajanje enakega odmerka do plazemskih koncentracij FSH, ki so približno 1,5 do 2,5-krat večje od koncentracij po enkratnem odmerku. To povečanje omogoča terapevtske koncentracije FSH.

Absolutna biološka razpoložljivost subkutano danega zdravila Puregon je približno 77 %.

Rekombinantni FSH je po biokemičnih lastnostih zelo podoben humanemu urinskemu FSH in se porazdeljuje, presnavlja ter izloča na isti način.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Enkratni odmerek zdravila Puregon pri podganah ni povzročil pomembnih toksikoloških učinkov. V študijah s ponavljajočimi se odmerki pri podganah (dvo tedenskih) in psih (13-tedenskih) z odmerki, ki so bili 100-krat večji od največjega odmerka za človeka, zdravilo Puregon ni povzročilo nobenih pomembnih toksikoloških učinkov. Amesov test in *in vitro* test kromosomskih aberacij s človeškimi limfociti nista pokazala mutagenih učinkov zdravila Puregon.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Zdravilo Puregon 300 i.e./0,36 ml raztopina za injiciranje vsebuje:

saharozo

natrijev citrat

L-metionin

polisorbat 20

benzilalkohol

vodo za injekcije.

pH je lahko uravnan z natrijevim hidroksidom in/ali klorovodikovo kislino.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ker študije kompatibilnosti niso bile izvedene, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Po predrtju gumijaste obloge vložka z iglo lahko zdravilo shranjujete največ 28 dni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C).

Ne zamrzujte.

Vložek shranjujte v zunanji ovojnini.

Zaradi lažje uporabe lahko bolnik zdravilo Puregon shranjuje pri temperaturi do 25°C, vendar ne več kot 3 mesece.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,36 ml raztopine v 1,5 ml vložku (iz stekla tipa I) s sivim gumijastim batom in aluminijasto zgubano zaporko z gumijasto oblogo.

Pakiranje z 1 vložkom in 6 iglami za uporabo s peresnikom Puregon Pen.

Vložki vsebujejo najmanj 400 i.e. aktivnosti FSH v 0,480 ml vodne raztopine, kar zadošča za neto skupni odmerek 300 i.e.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Če so v raztopini vidni delci ali če raztopina ni bistra, je ne smete uporabiti.

Puregon 300 i.e./0,36 ml raztopina za injiciranje je namenjena uporabi skupaj s peresnikom Puregon Pen. Natančno upoštevajte navodila za uporabo peresnika.

Pred injiciranjem morate iz vožka odstraniti zračne mehurčke (glejte navodila za uporabo peresnika).

Praznih vložkov ne smete ponovno polniti.

Vložki Puregon niso namenjeni za mešanje kateregakoli drugega zdravila v vložku.

Uporabljene igle zavrzite takoj po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, Postbus 20, 5340 BH Oss, Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/008/038

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 3. maj 1996

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 3. maj 2006

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11/2010

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.