

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pergoveris 150 IU/75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži 150 IU (što odgovara 11 mikrograma) folitropina alfa* (r-hFSH) i 75 IU (što odgovara 3 mikrograma) lutropina alfa* (r-hLH).

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 150 IU r-hFSH i 75 IU r-hLH po mililitru.

* proizveden genetičkim inženjerstvom na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijele do bjelkaste liofilizirane pelete.

Otapalo: bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pergoveris je indiciran za stimuliranje razvoja folikula u odraslih žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija lijekom Pergoveris treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju neplodnosti.

Doziranje

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom Pergoveris je poticanje razvoja i završnog sazrijevanja folikula nakon davanja humanog korionskog gonadotropina (hCG). Pergoveris se treba primjenjivati u seriji dnevnih injekcija. Ako je pacijentica amenoreična te ima i nisko lučenje endogenog estrogena, terapija može započeti u bilo koje vrijeme.

Preporučeni režim terapije započinje 1 bočicom lijeka Pergoveris dnevno. Ako se koristi manje od 1 bočice dnevno, odgovor folikula može biti nezadovoljavajuć zbog nedostatne količine lutropina alfa (vidjeti dio 5.1).

Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se ocjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i na temelju estrogenog odgovora.

Ako se pokaže potreba za povećanom dozom FSH, prilagodba doze bi se trebala izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i to po mogućnosti uvećanjem za 37,5-75 IU uz korištenje registriranog pripravka folitropina alfa. Prihvatljivo je trajanje stimulacije u bilo kojem od ciklusa produžiti do 5 tjedana.

Nakon postizanja optimalnog odgovora, potrebno je dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG ili 5000 IU do 10 000 IU hCG, 24-48 sati nakon zadnje injekcije lijeka Pergoveris. Pacijentici se preporučuje spolni odnos onog dana kada je primila hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjerane reakcije, potrebno je obustaviti terapiju i izostaviti hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH nižom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Pergoveris u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje jetre i bubrega

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika ovog lijeka u pacijenata s oštećenjem bubrega ili jetre nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Pergoveris se primjenjuje supkutano. Prvu injekciju treba dati pod neposrednim medicinskim nadzorom. Prašak treba rekonstituirati neposredno prije primjene s priloženim otapalom. Pacijentice si samostalno mogu davati injekcije samo ako su dovoljno motivirane, odgovarajuće podučene i one koje se u svako doba mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Za daljnju upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Pergoveris je kontraindiciran za pacijentice koje imaju:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumore hipotalamusa i hipofize
- povećanje jajnika ili ciste koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Pergoveris se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u slučaju:

- primarnog zatajenja jajnika
- malformacije spolnih organa, nespojive s trudnoćom
- fibroidnih tumora maternice, nespojivih 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.

Opće preporuke

Pergoveris sadrži jake gonadotropne tvari koje mogu izazvati blage do teške nuspojave te ga smiju davati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Prije početka terapije treba napraviti kompletnu obradu para zbog neplodnosti i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, adrenokortikalne insuficijencije ili hiperprolaktinemije, te je tada potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i ostalih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. Kod žena, za sigurno i učinkovito korištenje lijeka Pergoveris, potrebno je redovito pratiti odgovor jajnika na terapiju koristeći ultrazvuk ili bolje kombinaciju ultrazvuka i mjerenja razina estradiola u serumu. Među pacijenticama mogu postojati razlike u odgovoru na primjenu FSH/LH, a neke mogu imati i slabi odgovor na FSH/LH. Kod žena je potrebno primijeniti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na rezultat koji se želi postići.

Porfirija

Pacijentice koje boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom Pergoveris. U tih pacijentica Pergoveris može povećati rizik od akutnog napadaja. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti mogu zahtijevati prekid terapije.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. *Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) je stanje koje se jasno razlikuje od nekompliciranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati povećanim stupnjem težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu serumskih spolnih steroidnih hormona i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

Kod teških slučajeva OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev.

Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, hemoperitoneum, pleuralne efuzije, hidrotoraks, ili akutni respiratorni distress i tromboembolijske događaje.

U vrlo rijetkim slučajevima jako izražen OHSS se može komplicirati torzijom jajnika ili tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar ili infarkt miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju mladu dob, tjelesnu masu bez masnog tkiva, sindrom policističnih jajnika, veće doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (> 900 pg/ml ili > 3300 pmol/l tijekom anovulacije), prethodne epizode OHSS-a i velik broj folikula jajnika u razvoju (3 folikula promjera \geq 14 mm tijekom anovulacije).

Pridržavanjem preporučenih doza lijeka Pergoveris i FSH te režima davanja smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika. Praćenje ciklusa stimulacije ultrazvučnim pregledima i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS-a te da sindrom može biti težeg oblika i dugotrajniji ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi OHSS-a kao što su razina estradiola u serumu > 5500 pg/ml ili $> 20\ 200$ pmol/l i/ili ≥ 40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u ozbiljan neželjeni događaj. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike sedam do deset dana nakon liječenja. OHSS obično spontano prestaje s nastupanjem menstruacije. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Ako dođe do teškog OHSS-a, liječenje gonadotropinom, ukoliko je još uvijek u tijeku, treba prekinuti. Pacijenticu je potrebno hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za OHSS. Incidencija ovog sindroma je veća kod pacijentica s policističnom bolešću jajnika.

Kada se sumnja na rizik od OHSS-a, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Torzija jajnika

Postoje izvješća o torziji jajnika nakon liječenja ostalim gonadotropinima. To je možda povezano s ostalim čimbenicima rizika, primjerice s OHSS-om, trudnoćom, prethodnom operacijom abdomena, torzijom jajnika u povijesti bolesti, prethodnom ili trenutačnom cistom na jajniku ili sindromom policističnih jajnika. Oštećenje jajnika zbog smanjenje opskrbe krvlju može se ograničiti ranom dijagnozom i trenutačnim uklanjanjem torzije.

Višeplodna trudnoća

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeplođnih trudnoća i porođaja u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višeplođnih trudnoća je blizanačka. Višeplođna trudnoća, osobito s velikim brojem zametaka, nosi povećani rizik neželjenih ishoda za vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju. Kako bi se smanjio rizik od višeplođnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Prije početka liječenja, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece. U slučaju rizika od višeplođnih trudnoća, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće, bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije u odnosu na opću populaciju.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanom začećem, bilo liječenjem neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon postupaka potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o benignim i malignim neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava u žena koje su liječene različitim terapijskim protokolima za liječenje neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (npr.: dob majke, karakteristike sperme) i višeplođnih trudnoća.

Tromboembolijski događaji

U žena koje su nedavno bolovale od tromboembolije ili od nje trenutačno boluju ili u žena s općepoznatim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje kao što su osobna i obiteljska anamneza, trombofilija ili teška pretilost (indeks tjelesne težine > 30 kg/m²) terapija gonadotropinima može dodatno povećati rizik. U tih žena treba usporediti koristi davanja gonadotropina s rizicima. No, treba navesti da i sama trudnoća nosi povećan rizik razvoja tromboembolije.

Natrij

Pergoveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pergoveris se ne smije davati u obliku mješavine s drugim lijekovima u istoj injekciji, osim s lijekom folitropina alfa za koji se u studijama pokazalo da istodobna primjena znatno ne mijenja djelovanje, stabilnost, farmakokinetička ni farmakodinamička svojstva djelatnih tvari.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje indikacije za primjenu lijeka Pergoveris tijekom trudnoće. Podaci dobiveni na ograničenom broju izloženih trudnica ne upućuju na nuspojave folitropina alfa i lutropina alfa na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, parturiciju ili postnatalni razvoj nakon kontrolirane stimulacije jajnika. U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak gonadotropina. U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka Pergoveris.

Dojenje

Pergoveris nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Pergoveris je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Najčešće prijavljivane nuspojave su glavobolja, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije). Često je prijavljen blagi ili umjereni OHSS te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko, obično u sklopu teškog OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA i po učestalosti. Primjenjene kategorije učestalosti su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija, obično povezana s teškim OHSS-om

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Bolovi u dojka, bolovi u zdjelici, blagi do umjereni OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS-a

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Blaga do jaka reakcija na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije)

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

Simptomi

Učinci predoziranja lijekom Pergoveris nisu poznati. Bez obzira na to može doći do sindroma hiperstimulacije jajnika što je detaljno opisano u dijelu 4.4.

Liječenje

Liječenje ovisi o simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, gonadotropini. ATK oznaka: G03GA30.

Pergoveris je pripravak rekombinantnog ljudskog hormona za stimulaciju folikula (folitropina alfa, r-hFSH) i rekombinantnog ljudskog luteinizirajućeg hormona (r-hLH), dobivenih tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Mehanizam djelovanja

Luteinizirajući hormon (LH) i hormon za stimulaciju folikula (FSH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. LH u teka stanicama stimulira lučenje androgena koji se prenose u granulosa stanice kako bi ih aromataza konvertirala u estradiol (E2). FSH u granulosa stanicama stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 - 5 dana svakodnevnog primanja lijeka te se maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene gonadotropina, ovisno o odgovoru u pacijentice. Primarni učinak primjene r-hLH jest o dozi ovisno povećanje lučenja E2, što pojačava učinak r-hFSH na rast folikula.

Klinička djelotvornost

U kliničkim ispitivanjima, pacijentice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu <1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. U tim je ispitivanjima stopa ovulacije po ciklusu bila 70 do 75 %. No treba uzeti u obzir da postoje razlike u izmjerenim razinama LH u različitim laboratorijima.

U jednom kliničkom ispitivanju žena s hipogonadotropnim hipogonadizmom i koncentracijom endogenog LH u serumu nižom od 1,2 IU/l, istraživana je odgovarajuća doza r-hLH-a. Dnevna doza od 75 IU r-hLH-a (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je odgovarajućim razvojem folikula i stvaranjem estrogena. Dnevna doza od 25 IU r-hLH (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je nedovoljnim razvojem folikula.

Stoga primjena manje od 1 bočice lijeka Pergoveris dnevno možda neće rezultirati LH aktivnošću koja je dostatna za odgovarajući razvoj folikula.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinička ispitivanja lijeka Pergoveris provedena su s liofiliziranom formulacijom. Jedno je kliničko ispitivanje uspoređivalo liofiliziranu i tekuću formulaciju i pokazalo da su te dvije formulacije bioekvivalentne.

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Folitropin alfa

Distribucija

Nakon intravenske primjene folitropin alfa se raspoređuje u izvanstaničnoj tekućini uz početni poluvijek od oko 2 sata, a eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 900 IU. Nakon ponovljenog davanja nakupljanje folitropina alfa je povećano za tri puta, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar 3-4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urinu.

Lutropin alfa

Distribucija

Nakon intravenske primjene, lutropin alfa se brzo distribuira, uz početni poluvijek od približno 1 sata i eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od oko 9 do 11 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 5 do 14 l. Lutropin alfa pokazuje linearnu farmakokinetiku, procijenjeno prema AUC, što je izravno proporcionalno danj dozi.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 56%, a prividni terminalni poluvijek je u rasponu od 8 do 21 sat. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 450 IU. Farmakokinetika lutropina alfa nakon pojedinačne i ponovljene primjene lutropina alfa usporediva je, a omjer nakupljanja lutropina alfa minimalan.

Eliminacija

Ukupni klirens je u rasponu od 1,7 do 1,8 l/h, a manje od 5% doze izlučuje se u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza
polisorbat 20
metionin
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

3 godine.

Rekonstituirana otopina

Pergoveris je namijenjen neposrednoj i jednokratnoj primjeni nakon prvog otvaranja i rekonstitucije. Stoga se lijek nakon otvaranja i rekonstitucije ne može čuvati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak: bočice od 3 ml (staklo tipa I) s čepom (bromobutil guma) i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem.

1 bočica sadrži 11 mikrograma r-hFSH i 3 mikrograma r-hLH.

Otapalo: bočice od 3 ml (staklo tipa I) s gumenim čepom obloženim teflonom i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem.

Jedna bočica otapala sadrži 1 ml vode za injekcije.

Veličine pakiranja od 1, 3 i 10 bočica s odgovarajućim brojem bočica otapala (1, 3 i 10 bočica).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za neposrednu i jednokratnu primjenu nakon prvog otvaranja i rekonstitucije.

Rekonstitucija

pH rekonstituirane otopine iznosi 6,5 do 7,5.

Pergoveris se mora prije primjene rekonstituirati s otapalom nježnim miješanjem. Rekonstituirana otopina ne smije se primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Pergoveris se smije miješati s folitropinom alfa i zajedno primijeniti u jednoj injekciji.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/396/001

EU/1/07/396/002

EU/1/07/396/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

1. NAZIV LIJEKA

Pergoveris (300 IU + 150 IU)/0,48 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 300 IU (što odgovara 22 mikrograma) folitropina alfa* (r-hFSH) i 150 IU (što odgovara 6 mikrograma) lutropina alfa* (r-hLH) u 0,48 ml otopine.

*rekombinantni ljudski folitropin alfa i rekombinantni ljudski lutropin alfa proizvedeni su tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bistra, bezbojna do žućkasta otopina.

PH otopine je 6,5 do 7,5, a njezina osmolalnost je 250 do 400 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pergoveris je indiciran za stimuliranje razvoja folikula u odraslih žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija lijekom Pergoveris treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju neplodnosti.

Doziranje

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom Pergoveris je poticanje razvoja i završnog sazrijevanja folikula nakon davanja humanog korionskog gonadotropina (hCG). Pergoveris se treba primjenjivati u seriji dnevnih injekcija. Ako je pacijentica amenoreična te ima i nisko lučenje endogenog estrogena, terapija može započeti u bilo koje vrijeme.

Terapijski režim započinje preporučenom dozom lijeka Pergoveris od 150 IU r-hFSH/75 IU r-hLH dnevno. Ako se primjenjuje doza manja od preporučene dnevne doze lijeka Pergoveris, odgovor folikula može biti nezadovoljavajuć zbog nedostatne količine lutropina alfa (vidjeti dio 5.1).

Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se ocjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i na temelju estrogenog odgovora.

Ako se pokaže potreba za povećanom dozom FSH, prilagodba doze bi se trebala izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i to po mogućnosti uvećanjem za 37,5-75 IU uz korištenje registriranog pripravka folitropina alfa. Prihvatljivo je trajanje stimulacije u bilo kojem od ciklusa produžiti do 5 tjedana.

Nakon postizanja optimalnog odgovora, potrebno je dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG ili 5000 IU do 10 000 IU hCG, 24-48 sati nakon zadnje injekcije lijeka Pergoveris. Pacijentici se preporučuje spolni odnos onog dana kada je primila hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procijeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjerane reakcije, potrebno je obustaviti terapiju i izostaviti hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH nižom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Pergoveris u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje jetre i bubrega

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika ovog lijeka u pacijenata s oštećenjem bubrega ili jetre nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Pergoveris se primjenjuje supkutano. Prvu injekciju treba dati pod neposrednim medicinskim nadzorom. Pacijentice si samostalno mogu davati injekcije samo ako su dovoljno motivirane, odgovarajuće poučene i one koje se u svako doba mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Za upute o primjeni ovog lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Pergoveris je kontraindiciran za pacijentice koje imaju:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumore hipotalamusa i hipofize
- povećanje jajnika ili ciste koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Pergoveris se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u slučaju:

- primarnog zatajenja jajnika
- malformacije spolnih organa, nespojive s trudnoćom
- fibroidnih tumora maternice, nespojivih 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.

Opće preporuke

Pergoveris sadrži jake gonadotropne tvari koje mogu izazvati blage do teške nuspojave te ga smiju davati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Prije početka terapije treba napraviti kompletnu obradu para zbog neplodnosti i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, adrenokortikalne insuficijencije ili hiperprolaktinemije, te je tada potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i ostalih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. Kod žena, za sigurno i učinkovito korištenje lijeka Pergoveris, potrebno je redovito pratiti odgovor jajnika na terapiju koristeći ultrazvuk ili bolje kombinaciju ultrazvuka i mjerenja razina estradiola u serumu. Među pacijenticama mogu postojati razlike u odgovoru na primjenu FSH/LH, a neke mogu imati i slabi odgovor na FSH/LH. Kod žena je potrebno primijeniti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na rezultat koji se želi postići.

Porfirija

Pacijentice koje boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom Pergoveris. U tih pacijentica Pergoveris može povećati rizik od akutnog napadaja. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti mogu zahtijevati prekid terapije.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. *Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) je stanje koje se jasno razlikuje od nekompliciranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati povećanim stupnjem težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu serumskih spolnih steroidnih hormona i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

Kod teških slučajeva OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev.

Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, hemoperitoneum, pleuralne efuzije, hidrotoraks, ili akutni respiratorni distress i tromboembolijske događaje.

U vrlo rijetkim slučajevima jako izražen OHSS se može komplicirati torzijom jajnika ili tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar ili infarkt miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju mladu dob, tjelesnu masu bez masnog tkiva, sindrom policističnih jajnika, veće doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (> 900 pg/ml ili > 3300 pmol/l tijekom anovulacije), prethodne epizode OHSS-a i velik broj folikula jajnika u razvoju (3 folikula promjera \geq 14 mm tijekom anovulacije).

Pridržavanjem preporučenih doza lijeka Pergoveris i FSH te režima davanja smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika. Praćenje ciklusa stimulacije ultrazvučnim pregledima i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS-a te da sindrom može biti težeg oblika i dugotrajniji ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi OHSS-a kao što su razina estradiola u serumu > 5500 pg/ml ili $> 20\ 200$ pmol/l i/ili ≥ 40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u ozbiljan neželjeni događaj. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike sedam do deset dana nakon liječenja. OHSS obično spontano prestaje s nastupanjem menstruacije. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Ako dođe do teškog OHSS-a, liječenje gonadotropinom, ukoliko je još uvijek u tijeku, treba prekinuti. Pacijenticu je potrebno hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za OHSS. Incidencija ovog sindroma je veća kod pacijentica s policističnom bolešću jajnika.

Kada se sumnja na rizik od OHSS-a, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Torzija jajnika

Postoje izvješća o torziji jajnika nakon liječenja ostalim gonadotropinima. To je možda povezano s ostalim čimbenicima rizika, primjerice s OHSS-om, trudnoćom, prethodnom operacijom abdomena, torzijom jajnika u povijesti bolesti, prethodnom ili trenutačnom cistom na jajniku ili sindromom policističnih jajnika. Oštećenje jajnika zbog smanjenje opskrbe krvlju može se ograničiti ranom dijagnozom i trenutačnim uklanjanjem torzije.

Višeplodna trudnoća

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeplođnih trudnoća i porođaja u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višeplođnih trudnoća je blizanačka. Višeplođna trudnoća, osobito s velikim brojem zametaka, nosi povećani rizik neželjenih ishoda za vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju. Kako bi se smanjio rizik od višeplođnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Prije početka liječenja, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece. U slučaju rizika od višeplođnih trudnoća, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće, bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije u odnosu na opću populaciju.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanom začećem, bilo liječenjem neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon postupaka potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o benignim i malignim neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava u žena koje su liječene različitim terapijskim protokolima za liječenje neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (npr.: dob majke, karakteristike sperme) i višeplođnih trudnoća.

Tromboembolijski događaji

U žena koje su nedavno bolovale od tromboembolije ili od nje trenutačno boluju ili u žena s općepoznatim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje kao što su osobna i obiteljska anamneza, trombofilija ili teška pretilost (indeks tjelesne težine > 30 kg/m²) terapija gonadotropinima može dodatno povećati rizik. U tih žena treba usporediti koristi davanja gonadotropina s rizicima. No, treba navesti da i sama trudnoća nosi povećan rizik razvoja tromboembolije.

Natrij

Pergoveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pergoveris otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici ne smije se primjenjivati u obliku mješavine s drugim lijekovima u istoj injekciji.

Pergoveris otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici može se primijeniti istovremeno s registriranim pripravkom folitropina alfa ali kao zasebne injekcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje indikacije za primjenu lijeka Pergoveris tijekom trudnoće. Podaci dobiveni na ograničenom broju izloženih trudnica ne upućuju na nuspojave folitropina alfa i lutropina alfa na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, parturiciju ili postnatalni razvoj nakon kontrolirane stimulacije jajnika. U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak gonadotropina. U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka Pergoveris.

Dojenje

Pergoveris nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Pergoveris je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Najčešće prijavljivane nuspojave su glavobolja, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije). Često je prijavljen blagi ili umjereni OHSS te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko, obično u sklopu teškog OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA i po učestalosti. Primjenjene kategorije učestalosti su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija, obično povezana s teškim OHSS-om

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Bolovi u dojkama, bolovi u zdjelici, blagi do umjereni OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS-a

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Blaga do jaka reakcija na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije)

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

Simptomi

Učinci predoziranja lijekom Pergoveris nisu poznati. Bez obzira na to može doći do sindroma hiperstimulacije jajnika što je detaljno opisano u dijelu 4.4.

Liječenje

Liječenje ovisi o simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, gonadotropini. ATK oznaka: G03GA30.

Pergoveris je pripravak rekombinantnog ljudskog hormona za stimulaciju folikula (folitropina alfa, r-hFSH) i rekombinantnog ljudskog luteinizirajućeg hormona (r-hLH), dobivenih tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Mehanizam djelovanja

Luteinizirajući hormon (LH) i hormon za stimulaciju folikula (FSH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. LH u teka stanicama stimulira lučenje androgena koji se prenose u granulosa stanice kako bi ih aromataza konvertirala u estradiol (E2). FSH u granulosa stanicama stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 - 5 dana svakodnevnog primanja lijeka te se maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene gonadotropina, ovisno o odgovoru u pacijentice. Primarni učinak primjene r-hLH jest o dozi ovisno povećanje lučenja E2, što pojačava učinak r-hFSH na rast folikula.

Klinička djelotvornost

U kliničkim ispitivanjima, pacijentice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu <1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. U tim je ispitivanjima stopa ovulacije po ciklusu bila 70 do 75 %. No treba uzeti u obzir da postoje razlike u izmjerenim razinama LH u različitim laboratorijima.

U jednom kliničkom ispitivanju žena s hipogonadotropnim hipogonadizmom i koncentracijom endogenog LH u serumu nižom od 1,2 IU/l, istraživana je odgovarajuća doza r-hLH-a. Dnevna doza od 75 IU r-hLH-a (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je odgovarajućim razvojem folikula i stvaranjem estrogena. Dnevna doza od 25 IU r-hLH (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je nedovoljnim razvojem folikula.

Stoga primjena lijeka Pergoveris u dozi manjoj od 75 IU r-hLH dnevno možda neće rezultirati LH aktivnošću koja je dostatna za odgovarajući razvoj folikula.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinička ispitivanja lijeka Pergoveris provedena su s liofiliziranom formulacijom. Jedno je kliničko ispitivanje uspoređivalo liofiliziranu i tekuću formulaciju i pokazalo da su te dvije formulacije bioekvivalentne.

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Folitropin alfa

Distribucija

Nakon intravenske primjene folitropin alfa se raspoređuje u izvanstaničnoj tekućini uz početni poluvijek od oko 2 sata, a eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 900 IU. Nakon ponovljenog davanja nakupljanje folitropina alfa je povećano za tri puta, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar 3-4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urinu.

Lutropin alfa

Distribucija

Nakon intravenske primjene, lutropin alfa se brzo distribuira, uz početni poluvijek od približno 1 sata i eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od oko 9 do 11 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 5 do 14 l. Lutropin alfa pokazuje linearnu farmakokinetiku, procijenjeno prema AUC, što je izravno proporcionalno danj dozi.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 56%, a prividni terminalni poluvijek je u rasponu od 8 do 21 sat. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 450 IU. Farmakokinetika lutropina alfa nakon pojedinačne i ponovljene primjene lutropina alfa usporediva je, a omjer nakupljanja lutropina alfa minimalan.

Eliminacija

Ukupni klirens je u rasponu od 1,7 do 1,8 l/h, a manje od 5% doze izlučuje se u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
argininklorid
poloksamer 188
metionin
fenol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Dokazano je da je lijek u primjeni kemijski i fizikalno stabilan tijekom 28 dana na temperaturi od 25 °C.

Jednom otvoren, lijek se može čuvati najviše 28 dana na temperaturi od 25 °C. Drugačije trajanje čuvanja i drugačiji uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojni stakleni uložak od 3 ml (borosilikatno staklo tipa I s čepom klipa od sive bromobutilne gume i pritegnute kapice koja se sastoji od sivog gumenog čepa i aluminijskog prstena) uloženi u napunjenu brizgalicu.

Jedna Pergoveris (300 IU + 150 IU)/0,48 ml napunjena brizgalica sadrži 0,48 ml otopine za injekciju i može isporučiti dvije doze lijeka Pergoveris 150 IU/75 IU.

Pakiranje s 1 Pergoveris (300 IU + 150 IU)/0,48 ml napunjenom brizgalicom i 5 injekcijskih igala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Smije se primijeniti samo bistra otopina bez čestica. Sva neiskorištena otopina mora se baciti najkasnije 28 dana od prvog otvaranja.

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

Za upute o primjeni ovog lijeka vidjeti uputu o lijeku i „Upute za primjenu”.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/396/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

1. NAZIV LIJEKA

Pergoveris (450 IU + 225 IU)/0,72 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 450 IU (što odgovara 33 mikrograma) folitropina alfa* (r-hFSH) i 225 IU (što odgovara 9 mikrograma) lutropina alfa* (r-hLH) u 0,72 ml otopine.

*rekombinantni ljudski folitropin alfa i rekombinantni ljudski lutropin alfa proizvedeni su tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bistra, bezbojna do žućkasta otopina.

PH otopine je 6,5 do 7,5, a njezina osmolalnost je 250 do 400 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pergoveris je indiciran za stimuliranje razvoja folikula u odraslih žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija lijekom Pergoveris treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju neplodnosti.

Doziranje

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom Pergoveris je poticanje razvoja i završnog sazrijevanja folikula nakon davanja humanog korionskog gonadotropina (hCG). Pergoveris se treba primjenjivati u seriji dnevnih injekcija. Ako je pacijentica amenoreična te ima i nisko lučenje endogenog estrogena, terapija može započeti u bilo koje vrijeme.

Terapijski režim započinje preporučenom dozom lijeka Pergoveris od 150 IU r-hFSH/75 IU r-hLH dnevno. Ako se primjenjuje doza manja od preporučene dnevne doze lijeka Pergoveris, odgovor folikula može biti nezadovoljavajuć zbog nedostatne količine lutropina alfa (vidjeti dio 5.1).

Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se ocjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i na temelju estrogenog odgovora.

Ako se pokaže potreba za povećanom dozom FSH, prilagodba doze bi se trebala izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i to po mogućnosti uvećanjem za 37,5-75 IU uz korištenje registriranog pripravka folitropina alfa. Prihvatljivo je trajanje stimulacije u bilo kojem od ciklusa produjiti do 5 tjedana.

Nakon postizanja optimalnog odgovora, potrebno je dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG ili 5000 IU do 10 000 IU hCG, 24-48 sati nakon zadnje injekcije lijeka Pergoveris. Pacijentici se preporučuje spolni odnos onog dana kada je primila hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procijeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjerane reakcije, potrebno je obustaviti terapiju i izostaviti hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH nižom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Pergoveris u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje jetre i bubrega

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika ovog lijeka u pacijenata s oštećenjem bubrega ili jetre nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Pergoveris se primjenjuje supkutano. Prvu injekciju treba dati pod neposrednim medicinskim nadzorom. Pacijentice si samostalno mogu davati injekcije samo ako su dovoljno motivirane, odgovarajuće poučene i one koje se u svako doba mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Za upute o primjeni ovog lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Pergoveris je kontraindiciran za pacijentice koje imaju:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumore hipotalamusa i hipofize
- povećanje jajnika ili ciste koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Pergoveris se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u slučaju:

- primarnog zatajenja jajnika
- malformacije spolnih organa, nespojive s trudnoćom
- fibroidnih tumora maternice, nespojivih 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.

Opće preporuke

Pergoveris sadrži jake gonadotropne tvari koje mogu izazvati blage do teške nuspojave te ga smiju davati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Prije početka terapije treba napraviti kompletnu obradu para zbog neplodnosti i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, adrenokortikalne insuficijencije ili hiperprolaktinemije, te je tada potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i ostalih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. Kod žena, za sigurno i učinkovito korištenje lijeka Pergoveris, potrebno je redovito pratiti odgovor jajnika na terapiju koristeći ultrazvuk ili bolje kombinaciju ultrazvuka i mjerenja razina estradiola u serumu. Među pacijenticama mogu postojati razlike u odgovoru na primjenu FSH/LH, a neke mogu imati i slabi odgovor na FSH/LH. Kod žena je potrebno primijeniti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na rezultat koji se želi postići.

Porfirija

Pacijentice koje boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom Pergoveris. U tih pacijentica Pergoveris može povećati rizik od akutnog napadaja. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti mogu zahtijevati prekid terapije.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. *Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) je stanje koje se jasno razlikuje od nekompliciranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati povećanim stupnjem težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu serumskih spolnih steroidnih hormona i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

Kod teških slučajeva OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev.

Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, hemoperitoneum, pleuralne efuzije, hidrotoraks, ili akutni respiratorni distress i tromboembolijske događaje.

U vrlo rijetkim slučajevima jako izražen OHSS se može komplicirati torzijom jajnika ili tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar ili infarkt miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju mladu dob, tjelesnu masu bez masnog tkiva, sindrom policističnih jajnika, veće doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (> 900 pg/ml ili > 3300 pmol/l tijekom anovulacije), prethodne epizode OHSS-a i velik broj folikula jajnika u razvoju (3 folikula promjera \geq 14 mm tijekom anovulacije).

Pridržavanjem preporučenih doza lijeka Pergoveris i FSH te režima davanja smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika. Praćenje ciklusa stimulacije ultrazvučnim pregledima i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS-a te da sindrom može biti težeg oblika i dugotrajniji ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi OHSS-a kao što su razina estradiola u serumu > 5500 pg/ml ili $> 20\ 200$ pmol/l i/ili ≥ 40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u ozbiljan neželjeni događaj. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike sedam do deset dana nakon liječenja. OHSS obično spontano prestaje s nastupanjem menstruacije. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Ako dođe do teškog OHSS-a, liječenje gonadotropinom, ukoliko je još uvijek u tijeku, treba prekinuti. Pacijenticu je potrebno hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za OHSS. Incidencija ovog sindroma je veća kod pacijentica s policističnom bolešću jajnika.

Kada se sumnja na rizik od OHSS-a, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Torzija jajnika

Postoje izvješća o torziji jajnika nakon liječenja ostalim gonadotropinima. To je možda povezano s ostalim čimbenicima rizika, primjerice s OHSS-om, trudnoćom, prethodnom operacijom abdomena, torzijom jajnika u povijesti bolesti, prethodnom ili trenutačnom cistom na jajniku ili sindromom policističnih jajnika. Oštećenje jajnika zbog smanjenje opskrbe krvlju može se ograničiti ranom dijagnozom i trenutačnim uklanjanjem torzije.

Višeploidna trudnoća

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća i porođaja u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višeploidnih trudnoća je blizanačka. Višeploidna trudnoća, osobito s velikim brojem zametaka, nosi povećani rizik neželjenih ishoda za vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju. Kako bi se smanjio rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Prije početka liječenja, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece. U slučaju rizika od višeploidnih trudnoća, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće, bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije u odnosu na opću populaciju.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem, bilo liječenjem neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon postupaka potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o benignim i malignim neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava u žena koje su liječene različitim terapijskim protokolima za liječenje neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (npr.: dob majke, karakteristike sperme) i višeplođnih trudnoća.

Tromboembolijski događaji

U žena koje su nedavno bolovale od tromboembolije ili od nje trenutačno boluju ili u žena s općepoznatim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje kao što su osobna i obiteljska anamneza, trombofilija ili teška pretilost (indeks tjelesne težine > 30 kg/m²) terapija gonadotropinima može dodatno povećati rizik. U tih žena treba usporediti koristi davanja gonadotropina s rizicima. No, treba navesti da i sama trudnoća nosi povećan rizik razvoja tromboembolije.

Natrij

Pergoveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pergoveris otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici ne smije se primjenjivati u obliku mješavine s drugim lijekovima u istoj injekciji.

Pergoveris otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici može se primijeniti istovremeno s registriranim pripravkom folitropina alfa ali kao zasebne injekcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje indikacije za primjenu lijeka Pergoveris tijekom trudnoće. Podaci dobiveni na ograničenom broju izloženih trudnica ne upućuju na nuspojave folitropina alfa i lutropina alfa na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, parturiciju ili postnatalni razvoj nakon kontrolirane stimulacije jajnika. U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak gonadotropina. U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka Pergoveris.

Dojenje

Pergoveris nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Pergoveris je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Najčešće prijavljivane nuspojave su glavobolja, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije). Često je prijavljen blagi ili umjereni OHSS te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko, obično u sklopu teškog OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA i po učestalosti. Primjenjene kategorije učestalosti su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija, obično povezana s teškim OHSS-om

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Bolovi u dojkama, bolovi u zdjelici, blagi do umjereni OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS-a

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Blaga do jaka reakcija na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije)

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

Simptomi

Učinci predoziranja lijekom Pergoveris nisu poznati. Bez obzira na to može doći do sindroma hiperstimulacije jajnika što je detaljno opisano u dijelu 4.4.

Liječenje

Liječenje ovisi o simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, gonadotropini. ATK oznaka: G03GA30.

Pergoveris je pripravak rekombinantnog ljudskog hormona za stimulaciju folikula (folitropina alfa, r-hFSH) i rekombinantnog ljudskog luteinizirajućeg hormona (r-hLH), dobivenih tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Mehanizam djelovanja

Luteinizirajući hormon (LH) i hormon za stimulaciju folikula (FSH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. LH u teka stanicama stimulira lučenje androgena koji se prenose u granulosa stanice kako bi ih aromataza konvertirala u estradiol (E2). FSH u granulosa stanicama stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 - 5 dana svakodnevnog primanja lijeka te se maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene gonadotropina, ovisno o odgovoru u pacijentice. Primarni učinak primjene r-hLH jest o dozi ovisno povećanje lučenja E2, što pojačava učinak r-hFSH na rast folikula.

Klinička djelotvornost

U kliničkim ispitivanjima, pacijentice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu <1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. U tim je ispitivanjima stopa ovulacije po ciklusu bila 70 do 75 %. No treba uzeti u obzir da postoje razlike u izmjerenim razinama LH u različitim laboratorijima.

U jednom kliničkom ispitivanju žena s hipogonadotropnim hipogonadizmom i koncentracijom endogenog LH u serumu nižom od 1,2 IU/l, istraživana je odgovarajuća doza r-hLH-a. Dnevna doza od 75 IU r-hLH-a (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je odgovarajućim razvojem folikula i stvaranjem estrogena. Dnevna doza od 25 IU r-hLH (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je nedovoljnim razvojem folikula.

Stoga primjena lijeka Pergoveris u dozi manjoj od 75 IU r-hLH dnevno možda neće rezultirati LH aktivnošću koja je dostatna za odgovarajući razvoj folikula.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinička ispitivanja lijeka Pergoveris provedena su s liofiliziranom formulacijom. Jedno je kliničko ispitivanje uspoređivalo liofiliziranu i tekuću formulaciju i pokazalo da su te dvije formulacije bioekvivalentne.

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Folitropin alfa

Distribucija

Nakon intravenske primjene folitropin alfa se raspoređuje u izvanstaničnoj tekućini uz početni poluvijek od oko 2 sata, a eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 900 IU. Nakon ponovljenog davanja nakupljanje folitropina alfa je povećano za tri puta, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar 3-4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urinu.

Lutropin alfa

Distribucija

Nakon intravenske primjene, lutropin alfa se brzo distribuira, uz početni poluvijek od približno 1 sata i eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od oko 9 do 11 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 5 do 14 l. Lutropin alfa pokazuje linearnu farmakokinetiku, procijenjeno prema AUC, što je izravno proporcionalno danoj dozi.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 56%, a prividni terminalni poluvijek je u rasponu od 8 do 21 sat. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 450 IU. Farmakokinetika lutropina alfa nakon pojedinačne i ponovljene primjene lutropina alfa usporediva je, a omjer nakupljanja lutropina alfa minimalan.

Eliminacija

Ukupni klirens je u rasponu od 1,7 do 1,8 l/h, a manje od 5% doze izlučuje se u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
argininklorid
poloksamer 188
metionin
fenol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Dokazano je da je lijek u primjeni kemijski i fizikalno stabilan tijekom 28 dana na temperaturi od 25 °C.

Jednom otvoren, lijek se može čuvati najviše 28 dana na temperaturi od 25 °C. Drugačije trajanje čuvanja i drugačiji uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojni stakleni uložak od 3 ml (borosilikatno staklo tipa I s čepom klipa od sive bromobutilne gume i pritegnute kapice koja se sastoji od sivog gumenog čepa i aluminijskog prstena) uloženi u napunjenu brizgalicu.

Jedna Pergoveris (450 IU + 225 IU)/0,72 ml napunjena brizgalica sadrži 0,72 ml otopine za injekciju i može isporučiti tri doze lijeka Pergoveris 150 IU/75 IU.

Pakiranje s 1 Pergoveris (450 IU + 225 IU)/0,72 ml napunjenom brizgalicom i 7 injekcijskih igala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Smije se primijeniti samo bistra otopina bez čestica. Sva neiskorištena otopina mora se baciti najkasnije 28 dana od prvog otvaranja.

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

Za upute o primjeni ovog lijeka vidjeti uputu o lijeku i „Upute za primjenu”.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/396/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

1. NAZIV LIJEKA

Pergoveris (900 IU + 450 IU)/1,44 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 900 IU (što odgovara 66 mikrograma) folitropina alfa* (r-hFSH) i 450 IU (što odgovara 18 mikrograma) lutropina alfa* (r-hLH) u 1,44 ml otopine.

*rekombinantni ljudski folitropin alfa i rekombinantni ljudski lutropin alfa proizvedeni su tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bistra, bezbojna do žućkasta otopina.

PH otopine je 6,5 do 7,5, a njezina osmolalnost je 250 do 400 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pergoveris je indiciran za stimuliranje razvoja folikula u odraslih žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija lijekom Pergoveris treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju neplodnosti.

Doziranje

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom Pergoveris je poticanje razvoja i završnog sazrijevanja folikula nakon davanja humanog korionskog gonadotropina (hCG). Pergoveris se treba primjenjivati u seriji dnevnih injekcija. Ako je pacijentica amenoreična te ima i nisko lučenje endogenog estrogena, terapija može započeti u bilo koje vrijeme.

Terapijski režim započinje preporučenom dozom lijeka Pergoveris od 150 IU r-hFSH/75 IU r-hLH dnevno. Ako se primjenjuje doza manja od preporučene dnevne doze lijeka Pergoveris, odgovor folikula može biti nezadovoljavajuć zbog nedostatne količine lutropina alfa (vidjeti dio 5.1).

Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijentice, koji se ocjenjuje mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i na temelju estrogenog odgovora.

Ako se pokaže potreba za povećanom dozom FSH, prilagodba doze bi se trebala izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i to po mogućnosti uvećanjem za 37,5-75 IU uz korištenje registriranog pripravka folitropina alfa. Prihvatljivo je trajanje stimulacije u bilo kojem od ciklusa produžiti do 5 tjedana.

Nakon postizanja optimalnog odgovora, potrebno je dati jednu injekciju s 250 mikrograma r-hCG ili 5000 IU do 10 000 IU hCG, 24-48 sati nakon zadnje injekcije lijeka Pergoveris. Pacijentici se preporučuje spolni odnos onog dana kada je primila hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procijeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjerane reakcije, potrebno je obustaviti terapiju i izostaviti hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH nižom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Pergoveris u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u pacijenata starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje jetre i bubrega

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika ovog lijeka u pacijenata s oštećenjem bubrega ili jetre nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Pergoveris se primjenjuje supkutano. Prvu injekciju treba dati pod neposrednim medicinskim nadzorom. Pacijentice si samostalno mogu davati injekcije samo ako su dovoljno motivirane, odgovarajuće poučene i one koje se u svako doba mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Za upute o primjeni ovog lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Pergoveris je kontraindiciran za pacijentice koje imaju:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumore hipotalamusa i hipofize
- povećanje jajnika ili ciste koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke.

Pergoveris se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u slučaju:

- primarnog zatajenja jajnika
- malformacije spolnih organa, nespojive s trudnoćom
- fibroidnih tumora maternice, nespojivih 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.

Opće preporuke

Pergoveris sadrži jake gonadotropne tvari koje mogu izazvati blage do teške nuspojave te ga smiju davati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Prije početka terapije treba napraviti kompletnu obradu para zbog neplodnosti i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li pacijentice od hipotireoze, adrenokortikalne insuficijencije ili hiperprolaktinemije, te je tada potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i ostalih zdravstvenih djelatnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. Kod žena, za sigurno i učinkovito korištenje lijeka Pergoveris, potrebno je redovito pratiti odgovor jajnika na terapiju koristeći ultrazvuk ili bolje kombinaciju ultrazvuka i mjerenja razina estradiola u serumu. Među pacijenticama mogu postojati razlike u odgovoru na primjenu FSH/LH, a neke mogu imati i slabi odgovor na FSH/LH. Kod žena je potrebno primijeniti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na rezultat koji se želi postići.

Porfirija

Pacijentice koje boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom Pergoveris. U tih pacijentica Pergoveris može povećati rizik od akutnog napadaja. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti mogu zahtijevati prekid terapije.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. *Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) je stanje koje se jasno razlikuje od nekompliciranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati povećanim stupnjem težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu serumskih spolnih steroidnih hormona i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

Kod teških slučajeva OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev.

Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, hemoperitoneum, pleuralne efuzije, hidrotoraks, ili akutni respiratorni distress i tromboembolijske događaje.

U vrlo rijetkim slučajevima jako izražen OHSS se može komplicirati torzijom jajnika ili tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar ili infarkt miokarda.

Neovisni faktori rizika za razvoj OHSS-a uključuju mladu dob, tjelesnu masu bez masnog tkiva, sindrom policističnih jajnika, veće doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (> 900 pg/ml ili > 3300 pmol/l tijekom anovulacije), prethodne epizode OHSS-a i velik broj folikula jajnika u razvoju (3 folikula promjera \geq 14 mm tijekom anovulacije).

Pridržavanjem preporučenih doza lijeka Pergoveris i FSH te režima davanja smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika. Praćenje ciklusa stimulacije ultrazvučnim pregledima i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS-a te da sindrom može biti težeg oblika i dugotrajniji ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi OHSS-a kao što su razina estradiola u serumu > 5500 pg/ml ili $> 20\ 200$ pmol/l i/ili ≥ 40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a pacijentica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u ozbiljan neželjeni događaj. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike sedam do deset dana nakon liječenja. OHSS obično spontano prestaje s nastupanjem menstruacije. Pacijentice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Ako dođe do teškog OHSS-a, liječenje gonadotropinom, ukoliko je još uvijek u tijeku, treba prekinuti. Pacijenticu je potrebno hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za OHSS. Incidencija ovog sindroma je veća kod pacijentica s policističnom bolešću jajnika.

Kada se sumnja na rizik od OHSS-a, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Torzija jajnika

Postoje izvješća o torziji jajnika nakon liječenja ostalim gonadotropinima. To je možda povezano s ostalim čimbenicima rizika, primjerice s OHSS-om, trudnoćom, prethodnom operacijom abdomena, torzijom jajnika u povijesti bolesti, prethodnom ili trenutačnom cistom na jajniku ili sindromom policističnih jajnika. Oštećenje jajnika zbog smanjenje opskrbe krvlju može se ograničiti ranom dijagnozom i trenutačnim uklanjanjem torzije.

Višeplodna trudnoća

U pacijentica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeplođnih trudnoća i porođaja u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višeplođnih trudnoća je blizanačka. Višeplođna trudnoća, osobito s velikim brojem zametaka, nosi povećani rizik neželjenih ishoda za vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju. Kako bi se smanjio rizik od višeplođnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Prije početka liječenja, pacijentice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece. U slučaju rizika od višeplođnih trudnoća, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće, bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u pacijentica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije u odnosu na opću populaciju.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanom začećem, bilo liječenjem neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon postupaka potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o benignim i malignim neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava u žena koje su liječene različitim terapijskim protokolima za liječenje neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda potpomognute oplodnje može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (npr.: dob majke, karakteristike sperme) i višeplođnih trudnoća.

Tromboembolijski događaji

U žena koje su nedavno bolovale od tromboembolije ili od nje trenutačno boluju ili u žena s općepoznatim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje kao što su osobna i obiteljska anamneza, trombofilija ili teška pretilost (indeks tjelesne težine > 30 kg/m²) terapija gonadotropinima može dodatno povećati rizik. U tih žena treba usporediti koristi davanja gonadotropina s rizicima. No, treba navesti da i sama trudnoća nosi povećan rizik razvoja tromboembolije.

Natrij

Pergoveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pergoveris otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici ne smije se primjenjivati u obliku mješavine s drugim lijekovima u istoj injekciji.

Pergoveris otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici može se primijeniti istovremeno s registriranim pripravkom folitropina alfa ali kao zasebne injekcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje indikacije za primjenu lijeka Pergoveris tijekom trudnoće. Podaci dobiveni na ograničenom broju izloženih trudnica ne upućuju na nuspojave folitropina alfa i lutropina alfa na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, parturiciju ili postnatalni razvoj nakon kontrolirane stimulacije jajnika. U ispitivanjima na životinjama nije primijećen teratogeni učinak gonadotropina. U slučaju primjene za vrijeme trudnoće, ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka Pergoveris.

Dojenje

Pergoveris nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Pergoveris je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Najčešće prijavljivane nuspojave su glavobolja, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije). Često je prijavljen blagi ili umjereni OHSS te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS je manje čest (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko, obično u sklopu teškog OHSS-a (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA i po učestalosti. Primjenjene kategorije učestalosti su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija, obično povezana s teškim OHSS-om

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Bolovi u dojkama, bolovi u zdjelici, blagi do umjereni OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS-a

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Blaga do jaka reakcija na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injekcije)

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

Simptomi

Učinci predoziranja lijekom Pergoveris nisu poznati. Bez obzira na to može doći do sindroma hiperstimulacije jajnika što je detaljno opisano u dijelu 4.4.

Liječenje

Liječenje ovisi o simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, gonadotropini. ATK oznaka: G03GA30.

Pergoveris je pripravak rekombinantnog ljudskog hormona za stimulaciju folikula (folitropina alfa, r-hFSH) i rekombinantnog ljudskog luteinizirajućeg hormona (r-hLH), dobivenih tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Mehanizam djelovanja

Luteinizirajući hormon (LH) i hormon za stimulaciju folikula (FSH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. LH u teka stanicama stimulira lučenje androgena koji se prenose u granulosa stanice kako bi ih aromataza konvertirala u estradiol (E2). FSH u granulosa stanicama stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 - 5 dana svakodnevnog primanja lijeka te se maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene gonadotropina, ovisno o odgovoru u pacijentice. Primarni učinak primjene r-hLH jest o dozi ovisno povećanje lučenja E2, što pojačava učinak r-hFSH na rast folikula.

Klinička djelotvornost

U kliničkim ispitivanjima, pacijentice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu <1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. U tim je ispitivanjima stopa ovulacije po ciklusu bila 70 do 75 %. No treba uzeti u obzir da postoje razlike u izmjerenim razinama LH u različitim laboratorijima.

U jednom kliničkom ispitivanju žena s hipogonadotropnim hipogonadizmom i koncentracijom endogenog LH u serumu nižom od 1,2 IU/l, istraživana je odgovarajuća doza r-hLH-a. Dnevna doza od 75 IU r-hLH-a (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je odgovarajućim razvojem folikula i stvaranjem estrogena. Dnevna doza od 25 IU r-hLH (u kombinaciji sa 150 IU r-hFSH) rezultirala je nedovoljnim razvojem folikula.

Stoga primjena lijeka Pergoveris u dozi manjoj od 75 IU r-hLH dnevno možda neće rezultirati LH aktivnošću koja je dostatna za odgovarajući razvoj folikula.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinička ispitivanja lijeka Pergoveris provedena su s liofiliziranom formulacijom. Jedno je kliničko ispitivanje uspoređivalo liofiliziranu i tekuću formulaciju i pokazalo da su te dvije formulacije bioekvivalentne.

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Folitropin alfa

Distribucija

Nakon intravenske primjene folitropin alfa se raspoređuje u izvanstaničnoj tekućini uz početni poluvijek od oko 2 sata, a eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 900 IU. Nakon ponovljenog davanja nakupljanje folitropina alfa je povećano za tri puta, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar 3-4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urinu.

Lutropin alfa

Distribucija

Nakon intravenske primjene, lutropin alfa se brzo distribuira, uz početni poluvijek od približno 1 sata i eliminira se iz tijela s terminalnim poluvijekom od oko 9 do 11 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 5 do 14 l. Lutropin alfa pokazuje linearnu farmakokinetiku, procijenjeno prema AUC, što je izravno proporcionalno danoj dozi.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 56%, a prividni terminalni poluvijek je u rasponu od 8 do 21 sat. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost doze sve do 450 IU. Farmakokinetika lutropina alfa nakon pojedinačne i ponovljene primjene lutropina alfa usporediva je, a omjer nakupljanja lutropina alfa minimalan.

Eliminacija

Ukupni klirens je u rasponu od 1,7 do 1,8 l/h, a manje od 5% doze izlučuje se u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
argininklorid
poloksamer 188
metionin
fenol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Dokazano je da je lijek u primjeni kemijski i fizikalno stabilan tijekom 28 dana na temperaturi od 25 °C.

Jednom otvoren, lijek se može čuvati najviše 28 dana na temperaturi od 25 °C. Drugačije trajanje čuvanja i drugačiji uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojni stakleni uložak od 3 ml (borosilikatno staklo tipa I s čepom klipa od sive bromobutilne gume i pritegnute kapice koja se sastoji od sivog gumenog čepa i aluminijskog prstena) uloženi u napunjenu brizgalicu.

Jedna Pergoveris (900 IU + 450 IU)/1,44 ml napunjena brizgalica sadrži 1,44 ml otopine za injekciju i može isporučiti šest doza lijeka Pergoveris 150 IU/75 IU.

Pakiranje s 1 Pergoveris (900 IU + 450 IU)/1,44 ml napunjenom brizgalicom i 14 injekcijskih igala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Smije se primijeniti samo bistra otopina bez čestica. Sva neiskorištena otopina mora se baciti najkasnije 28 dana od prvog otvaranja.

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

Za upute o primjeni ovog lijeka vidjeti uputu o lijeku i „Upute za primjenu”.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/396/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI 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. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

Merck Serono S.A.
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
Švicarska

Merck S.L.
C/ Batanes 1
Tres Cantos
28760 Madrid
Španjolska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (Zona Industriale)
70026 Modugno (Bari)
Italija

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**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Pergoveris 150 IU/75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
folitropin alfa/lutropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 IU (što odgovara 11 mikrograma) folitropina alfa (r-hFSH) i 75 IU (što odgovara 3 mikrograma) lutropina alfa (r-hLH).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci:

Prašak: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, metionin, polisorbit 20, saharoza, natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH).

Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

1 bočica s praškom.

1 bočica s otapalom.

3 bočice s praškom.

3 bočice s otapalom.

10 bočica s praškom.

10 bočica s otapalom.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Pročitajte Uputu o lijeku za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

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

EU/1/07/396/001 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju.
1 bočica s otapalom.

EU/1/07/396/002 3 bočice s praškom za otopinu za injekciju.
3 bočice s otapalom.

EU/1/07/396/003 10 bočica s praškom za otopinu za injekciju.
10 bočica s otapalom

13. BROJ SERIJE

Lot
Lot otapala

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

pergoveris 150 iu/75 iu

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

**PERGOVERIS 150 IU/75 IU
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pergoveris 150 IU/75 IU prašak za otopinu za injekciju
folitropin alfa/lutropin alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 IU r-hFSH/75 IU r-hLH

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Pergoveris
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PERGOVERIS (300 IU + 150 IU)/0,48 ML OTOPINA ZA INJEKCIJU U NAPUNJENOJ BRIZGALICI****1. NAZIV LIJEKA**

Pergoveris (300 IU + 150 IU)/0,48 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
folitropin alfa/lutropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 IU (što odgovara 22 mikrograma) folitropina alfa (r-hFSH) i 150 IU (što odgovara 6 mikrograma) lutropina alfa (r-hLH) u 0,48 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, argininklorid, poloksamer 188, metionin, fenol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid i koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Otopina za injekciju**

1 višedozna napunjena brizgalica s 0,48 ml otopine
5 injekcijskih igala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

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**

Jednom otvoren, lijek se može čuvati najviše 28 dana na temperaturi od 25 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

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

EU/1/07/396/004

13. BROJ SERIJE

Lot

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

pergoveris (300 iu + 150 iu)/0,48 ml brizgalica

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

PERGOVERIS (300 IU + 150 IU)/0,48 ML OTOPINA ZA INJEKCIJU U NAPUNJENOJ BRIZGALICI, NALJEPNICA NA BRIZGALICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pergoveris (300 IU + 150 IU)/0,48 ml injekcija
folitropin alfa/lutropin alfa
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 IU r-hFSH-150 IU r-hLH/0,48 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PERGOVERIS (450 IU + 225 IU)/0,72 ML OTOPINA ZA INJEKCIJU U NAPUNJENOJ BRIZGALICI****1. NAZIV LIJEKA**

Pergoveris (450 IU + 225 IU)/0,72 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
folitropin alfa/lutropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 450 IU (što odgovara 33 mikrograma) folitropina alfa (r-hFSH) i 225 IU (što odgovara 9 mikrograma) lutropina alfa (r-hLH) u 0,72 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, argininklorid, poloksamer 188, metionin, fenol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid i koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 višedozna napunjena brizgalica s 0,72 ml otopine
7 injekcijskih igala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

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

Jednom otvoren, lijek se može čuvati najviše 28 dana na temperaturi od 25 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

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

EU/1/07/396/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

pergoveris (450 iu + 225 iu)/0,72 ml brizgalica

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

PERGOVERIS (450 IU + 225 IU)/0,72 ML OTOPINA ZA INJEKCIJU U NAPUNJENOJ BRIZGALICI, NALJEPNICA NA BRIZGALICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pergoveris (450 IU + 225 IU)/0,72 ml injekcija
folitropin alfa/lutropin alfa
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

450 IU r-hFSH-225 IU r-hLH/0,72 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PERGOVERIS (900 IU + 450 IU)/1,44 ML OTOPINA ZA INJEKCIJU U NAPUNJENOJ BRIZGALICI****1. NAZIV LIJEKA**

Pergoveris (900 IU + 450 IU)/1,44 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
folitropin alfa/lutropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 900 IU (što odgovara 66 mikrograma) folitropina alfa (r-hFSH) i 450 IU (što odgovara 18 mikrograma) lutropina alfa (r-hLH) u 1,44 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, argininklorid, poloksamer 188, metionin, fenol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid i koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Otopina za injekciju**

1 višedozna napunjena brizgalica s 1,44 ml otopine
14 injekcijskih igala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

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**

Jednom otvoren, lijek se može čuvati najviše 28 dana na temperaturi od 25 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

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

EU/1/07/396/006

13. BROJ SERIJE

Lot

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

pergoveris (900 iu + 450 iu)/1,44 ml brizgalica

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

PERGOVERIS (900 IU + 450 IU)/1,44 ML OTOPINA ZA INJEKCIJU U NAPUNJENOJ BRIZGALICI, NALJEPNICA NA BRIZGALICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pergoveris (900 IU + 450 IU)/1,44 ml injekcija
folitropin alfa/lutropin alfa
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

900 IU r-hFSH-450 IU r-hLH/1,44 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pergoveris 150 IU/75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju folitropin alfa/lutropin alfa

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, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek 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, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Pergoveris i za što se koristi

Što je Pergoveris

Pergoveris je lijek koji sadrži 2 različite djelatne tvari nazvane „folitropin alfa“ i „lutropin alfa“. Obje pripadaju u skupinu hormona nazvanu „gonadotropini“ koji sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se Pergoveris koristi

Ovaj se lijek koristi za stimulaciju razvoja folikula (od kojih svaki sadrži jajnu stanicu) u Vašim jajnicima. To će Vam pomoći da ostanete trudni. Namijenjen je primjeni u odraslih žena (18 godina ili starijima) s niskim razinama (težak nedostatak) „folikul stimulirajućeg hormona“ (FSH) i „luteinizirajućeg hormona“ (LH). Obično su te žene neplodne.

Kako Pergoveris djeluje

Djelatne tvari u lijeku Pergoveris preslike su prirodnih hormona FSH i LH. U Vašem tijelu:

- FSH stimulira stvaranje jajnih stanica
- LH stimulira otpuštanje jajnih stanica.

Pergoveris je zamjena za hormone koji nedostaju pa tako omogućuje ženama s niskim razinama FSH i LH razvoj folikula. Tako će nakon injekcije hormona „humani korionski gonadotropin“ (hCG) doći do oslobađanja jajne stanice. To ženama pomaže da ostanu trudne.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pergoveris

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika s iskustvom u liječenju problema neplodnosti.

Nemojte primjenjivati Pergoveris:

- ako ste alergični na folikul stimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tumor mozga (hipotalamusa ili hipofize)

- ako imate povećane jajnike ili vrećaste nakupine ispunjene tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
- ako imate ginekološka krvarenja nepoznatog porijekla
- ako bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke
- ako bolujete od stanja zbog kojih ne možete imati normalnu trudnoću, kao što su preuranjena menopauza, deformacije spolnih organa ili benigni tumori maternice.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte primjenjivati ovaj lijek. Ako niste sigurni, prije primjene ovog lijeka obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Pergoveris.

Porfirija

Razgovarajte s liječnikom prije nego što započnete s liječenjem. Obavijestite liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti
- i/ili ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ovaj lijek stimulira jajnike. Time se povećava rizik razvijanja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će Vas savjetovati da prestanete primjenjivati ovaj lijek (pogledajte u dijelu 4 pod „Najozbiljnije nuspojave“).

Ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava teškog oblika OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom Pergoveris rijetko uzrokuje teški OHSS. To je vjerojatnije kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži humani koriogonadotropin, hCG) (pogledajte detalje u dijelu 3 u „Koliko lijeka trebate primijeniti“). Ako počnete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu kontracepciju najmanje četiri dana.

Vaš će liječnik pažljivo pratiti odgovor jajnika, na temelju pretraga ultrazvukom i pretraga krvi (mjerenja razine estradiola) prije i tijekom liječenja.

Višestruke trudnoće

Tijekom primjene lijeka Pergoveris postoji veći rizik od višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanačka) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vaše bebe. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka Pergoveris.

Kako bi se rizik od višeploidnih trudnoća sveo na najmanju mjeru, preporučuju se pretrage ultrazvukom i pretraga krvi.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate stimulaciji jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj u odnosu na ostale pacijentice.

Ektopična trudnoća

Žene koje su imale začepljene ili oštećene jajovode (bolest jajovoda) imaju veći rizik od trudnoće u kojoj je embrij implantiran izvan maternice (ektopična trudnoća). Neovisno da li je do trudnoće došlo prirodnim začecem ili nakon liječenja neplodnosti.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji)

Obratite se svojem liječniku prije primjene lijeka Pergoveris ako ste Vi ili član Vaše obitelji imali krvne ugruške u nogama ili plućima, srčani ili moždani udar. Moguće je da će za Vas rizik od ozbiljnih krvnih ugrušaka ili postojećih ugrušaka postati veći tijekom liječenja lijekom Pergoveris.

Tumori spolnih organa

Postoje izvješća o tumorima jajnika i ostalih spolnih organa, dobroćudnim i zloćudnim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti.

Alergijske reakcije

Postoje podaci o izoliranim slučajevima blagih alergijskih reakcija na Pergoveris. Obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Pergoveris ako ste imali takve reakcije na slične lijekove.

Djeca i adolescenti

Pergoveris nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Pergoveris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Pergoveris se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima u istoj injekciji, osim folitropina alfa, ako je tako propisao Vaš liječnik.

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Pergoveris ako ste trudni ili dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Pergoveris sadrži natrij

Pergoveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Pergoveris

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

Primjena ovog lijeka

- Pergoveris je namijenjen za primjenu injekcijom pod kožu (potkožno). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto injiciranja.
- Lijek dolazi u obliku praška i tekućine koje trebate skupa pomiješati i potom odmah primijeniti.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako pripremiti i ubrizgati lijek. Oni će nadzirati Vašu prvu injekciju.
- Ako oni smatraju da si samostalno možete davati Pergoveris, možete pripremiti i injicirati lijek sami kod kuće. Kada budete to radili, pažljivo pročitajte upute u daljnjem tekstu pod naslovom „Kako pripremiti i upotrijebiti Pergoveris prašak i otapalo“.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Uobičajena doza je 1 bočica lijeka Pergoveris dnevno.

- Ovisno o Vašem odgovoru na lijek, liječnik može odlučiti da se injekciji lijeka Pergoveris svakodnevno doda doza registriranog pripravka folitropina alfa. U tom se slučaju doziranje folitropina alfa obično povećava svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU.
- Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne željeni odgovor. To je trenutak kada razvijete odgovarajući folikul, što se određuje ultrazvučnim pretragama i pretragama krvi.
- To može trajati do 5 tjedana.

Kada je postignut željeni odgovor, dat će Vam se jedna injekcija humanog korionskog gonadotropina (hCG) 24-48 sati nakon zadnje injekcije lijeka Pergoveris. Najbolje vrijeme za spolni odnos je isti dan kada se primi injekcija hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje postupka intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako dođe do prekomjernog odgovora Vašeg tijela, liječenje treba prekinuti i nećete dobiti injekciju hCG (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). U tom će Vam slučaju liječnik propisati manje doze folitropina alfa u sljedećem ciklusu.

Kako pripremiti i primijeniti Pergoveris prašak i otapalo

Prije početka pripreme molimo prvo pročitajte ove upute u cijelosti:

Injekciju si dajte svakog dana u isto vrijeme.

1. Operite ruke i pronađite čistu površinu

- Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite budu što čišći
- Prikladno mjesto je čisti stol ili kuhinjske površine

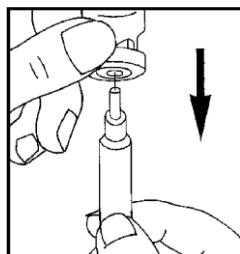
2. Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na površinu

- 1 bočicu koja sadrži prašak Pergoveris
- 1 bočicu koja sadrži vodu za injekcije (otapalo)

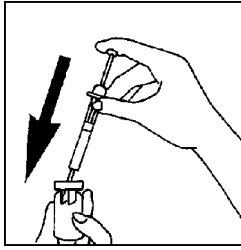
Nije sadržano u pakiranju:

- 2 blazinice natopljene alkoholom
- 1 prazna štrcaljka za injekciju
- 1 igla za pripremu
- 1 tanka igla za injekciju pod kožu
- jedna posuda za sigurno uklanjanje stakla i igala

3. Priprema otopine

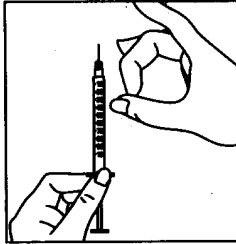


- Uklonite zaštitni zatvarač s bočice s vodom (bočice s otapalom).
- Pričvrstite iglu za pripremu otopine na praznu štrcaljku za injekciju.
- Uvucite nešto zraka u štrcaljku tako da klip povučete otprilike do oznake 1 ml.
- Uvedite iglu u bočicu, pritisnite klip kako biste istisnuli zrak.
- Okrenite bočicu naopako i nježno uvucite svu vodu (otapalo).
- Uklonite štrcaljku s bočice i pažljivo je odložite. Ne dirajte iglu i nemojte dopustiti da igla dodirne bilo koju površinu.



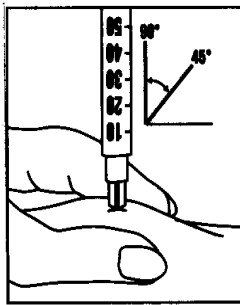
- Uklonite zaštitni zatvarač s bočice s praškom Pergoveris.
- Podignite štrcaljku i polako ubrizgajte sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom.
- Lagano vrtite, ali nemojte vaditi štrcaljku. Nemojte protresati.
- Kada se prašak otopi (to se obično događa odmah) provjerite je li dobivena otopina bistra te da ne sadrži nikakve čestice.
- Bočicu okrenite naopako te lagano usišite otopinu natrag u štrcaljku. Kao i prije, provjerite ima li čestica i nemojte primjenjivati ako otopina nije bistra.

4. Priprema štrcaljke za injiciranje



- Zamijenite iglu s tankom iglom za ubrizgavanje.
- Istisnite sve mjehuriće zraka: Ako primijetite zračne mjehuriće u štrcaljki, držite štrcaljku s iglom uperenom prema gore i lagano kuckajte štrcaljku dok se sav zrak ne skupi na vrhu. Gurajte klip sve dok ne nestanu svi mjehurići zraka.

5. Injiciranje doze



- Odmah injicirajte otopinu. Vaš liječnik ili medicinska sestra već su Vam savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto injiciranja.
- Obrišite odabrano mjesto kružnim pokretima vatom natopljenom alkoholom.
- S dva prsta čvrsto uhvatite i stisnite kožu pa ubodite iglu pod kutom od 45° do 90° koristeći tzv. pikado pokret.
- Injicirajte pod kožu, kao što Vam je objašnjeno. Ne injicirajte izravno u venu.
- Injicirajte otopinu nježno gurajući klip. Dajte si vremena koliko god Vam je potrebno da injicirate svu otopinu.
- Odmah izvucite iglu i kružnim pokretom očistite kožu novom blazinicom natopljenom alkoholom.

6. Nakon injekcije

Bacite sve korištene predmete. Kada ste završili s davanjem injekcije, odmah bacite sve igle i prazne bočice u za to predviđenu posudu za odlaganje oštih predmeta. Sva neiskorištena otopina mora se baciti.

Ako primijenite više Pergoverisa nego što ste trebali

Učinak prevelike doze lijeka Pergoveris nije poznat, međutim, može se očekivati pojava OHSS-a. Međutim, OHSS se može pojaviti samo ako se primjenjuje hCG (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti Pergoveris

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku.

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

4. **Moguće nuspojave**

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

Najozbiljnije nuspojave

Ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah se obratite svojem liječniku. Liječnik će možda od Vas zatražiti da prestanete primjenjivati Pergoveris.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ova nuspojava je vrlo rijetka.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

- Bol u donjem dijelu trbuha, katkada popraćena mučninom ili povraćanjem se može javiti u sklopu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). Vaši su jajnici možda pretjerano reagirali na liječenje pa su se stvorile velike vrećice tekućine ili ciste (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ova je nuspojava česta. Ako se to dogodi, Vaš će Vas liječnik morati što prije pregledati.
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje mokraće, povećanje tjelesne težine, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ova nuspojava nije česta (može se pojaviti kod do 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput torzije jajnika (bolno uvrtnanje jajnika) ili krvnih ugrušaka rijetke su (mogu se pojaviti kod do 1 na 1000 osoba).
- Teški problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije), obično s teškim OHSS-om, vrlo su rijetki. To može uzrokovati bol u prsištu, nedostatak daha, moždani ili srčani udar. U rijetkim se slučajevima to može dogoditi neovisno o OHSS-u (pogledajte dio 2 „Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji)“).

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba)

- vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- glavobolja
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, svrbež, modrice, crvenilo ili oticanje.

Često (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u dojka
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu ili zdjelici
- grčevi u trbuhu ili napuhnutost.

Vrlo rijetko (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 000 osoba):

- može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. 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](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pergoveris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se mora primijeniti odmah nakon pripreme.

Pergoveris se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve vidljive znakove kvarenja.

Pripremljena otopina ne smije se primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 Pergoveris sadrži

Djelatne tvari su folitropin alfa i lutropin alfa.

- Jedna bočica sadrži 150 IU (što odgovara 11 mikrograma) folitropina alfa i 75 IU (što odgovara 3 mikrograma) lutropina alfa.
- Nakon pripreme za primjenu, jedan ml otopine sadrži 150 IU folitropina alfa i 75 IU lutropina alfa po mililitru.

Drugi sastojci su

- Saharozna, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, metionin, polisorbit 20, kao i koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH.

Kako Pergoveris izgleda i sadržaj pakiranja

- Pergoveris se isporučuje kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
- Prašak je bijela do bjelkasta liofilizirana peleta u staklenoj bočici s čepom od bromobutilne gume koja sadrži 150 IU (što odgovara 11 mikrograma) folitropina alfa i 75 IU (što odgovara 3 mikrograma) lutropina alfa.
- Otapalo je bistra, bezbojna tekućina u staklenoj bočici koja sadrži 1 ml vode za injekcije.
- Pergoveris se isporučuje u pakiranjima od 1, 3 i 10 bočica s praškom s odgovarajućim brojem bočica s otapalom (1, 3 i 10 bočica). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvođač

Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), 70026 Modugno (Bari), Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pergoveris (300 IU + 150 IU)/0,48 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici folitropin alfa/lutropin alfa

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, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek 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, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Pergoveris i za što se koristi

Što je Pergoveris

Pergoveris je lijek koji sadrži 2 različite djelatne tvari nazvane „folitropin alfa“ i „lutropin alfa“. Obje pripadaju u skupinu hormona nazvanu „gonadotropini“ koji sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se Pergoveris koristi

Ovaj se lijek koristi za stimulaciju razvoja folikula (od kojih svaki sadrži jajnu stanicu) u Vašim jajnicima. To će Vam pomoći da ostanete trudni. Namijenjen je primjeni u odraslih žena (18 godina ili starijima) s niskim razinama (težak nedostatak) „folikul stimulirajućeg hormona“ (FSH) i „luteinizirajućeg hormona“ (LH). Obično su te žene neplodne.

Kako Pergoveris djeluje

Djelatne tvari u lijeku Pergoveris preslike su prirodnih hormona FSH i LH. U Vašem tijelu:

- FSH stimulira stvaranje jajnih stanica
- LH stimulira otpuštanje jajnih stanica.

Pergoveris je zamjena za hormone koji nedostaju pa tako omogućuje ženama s niskim razinama FSH i LH razvoj folikula. Tako će nakon injekcije hormona „humani korionski gonadotropin“ (hCG) doći do oslobađanja jajne stanice. To ženama pomaže da ostanu trudne.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pergoveris

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika s iskustvom u liječenju problema neplodnosti.

Nemojte primjenjivati Pergoveris:

- ako ste alergični na folikul stimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tumor mozga (hipotalamusa ili hipofize)

- ako imate povećane jajnike ili vrećaste nakupine ispunjene tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
- ako imate ginekološka krvarenja nepoznatog porijekla
- ako bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke
- ako bolujete od stanja zbog kojih ne možete imati normalnu trudnoću, kao što su preuranjena menopauza, deformacije spolnih organa ili benigni tumori maternice.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte primjenjivati ovaj lijek. Ako niste sigurni, prije primjene ovog lijeka obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Pergoveris.

Porfirija

Razgovarajte s liječnikom prije nego što započnete s liječenjem. Obavijestite liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti
- i/ili ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ovaj lijek stimulira jajnike. Time se povećava rizik razvijanja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će Vas savjetovati da prestanete primjenjivati ovaj lijek (pogledajte u dijelu 4 pod „Najozbiljnije nuspojave“).

Ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava teškog oblika OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom Pergoveris rijetko uzrokuje teški OHSS. To je vjerojatnije kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži humani koriogonadotropin, hCG) (pogledajte detalje u dijelu 3 u „Koliko lijeka trebate primijeniti“). Ako počnete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu kontracepciju najmanje četiri dana.

Vaš će liječnik pažljivo pratiti odgovor jajnika, na temelju pretraga ultrazvukom i pretraga krvi (mjerenja razine estradiola) prije i tijekom liječenja.

Višestruke trudnoće

Tijekom primjene lijeka Pergoveris postoji veći rizik od višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanačka) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vaše bebe. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka Pergoveris.

Kako bi se rizik od višeploidnih trudnoća sveo na najmanju mjeru, preporučuju se pretrage ultrazvukom i pretrage krvi.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate stimulaciji jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj u odnosu na ostale pacijentice.

Ektopična trudnoća

Žene koje su imale začepljene ili oštećene jajovode (bolest jajovoda) imaju veći rizik od trudnoće u kojoj je embrij implantiran izvan maternice (ektopična trudnoća). Neovisno da li je do trudnoće došlo prirodnim začecem ili nakon liječenja neplodnosti.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji)

Obratite se svojem liječniku prije primjene lijeka Pergoveris ako ste Vi ili član Vaše obitelji imali krvne ugruške u nogama ili plućima, srčani ili moždani udar. Moguće je da će za Vas rizik od ozbiljnih krvnih ugrušaka ili postojećih ugrušaka postati veći tijekom liječenja lijekom Pergoveris.

Tumori spolnih organa

Postoje izvješća o tumorima jajnika i ostalih spolnih organa, dobroćudnim i zloćudnim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti.

Alergijske reakcije

Postoje podaci o izoliranim slučajevima blagih alergijskih reakcija na Pergoveris. Obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Pergoveris ako ste imali takve reakcije na slične lijekove.

Djeca i adolescenti

Pergoveris nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Pergoveris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Pergoveris se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima u istoj injekciji. Pergoveris smijete primijeniti s registriranim pripravkom folitropina alfa ali kao zasebne injekcije, ako je tako propisao Vaš liječnik.

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Pergoveris ako ste trudni ili dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Pergoveris sadrži natrij

Pergoveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Pergoveris

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

Primjena ovog lijeka

- Pergoveris je namijenjen za primjenu injekcijom pod kožu (potkožno). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto injiciranja.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako koristiti Pergoveris napunjenu brizgalicu i ubrizgati lijek.
- Ako oni smatraju da si samostalno možete davati Pergoveris, možete pripremiti i injicirati lijek sami kod kuće.
- Ako sami sebi dajete Pergoveris, pažljivo pročitajte i pridržavajte se uputa za primjenu.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Terapijski režim započinje preporučenom dozom lijeka Pergoveris od 150 međunarodnih jedinica (IU) folitropina alfa i 75 IU lutropina alfa svaki dan.

- Ovisno o Vašem odgovoru na lijek, liječnik može odlučiti da se uz injekciju lijeka Pergoveris svakodnevno doda doza registriranog pripravka folitropina alfa. U tom se slučaju doziranje folitropina alfa obično povećava svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU.
- Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne željeni odgovor. To je trenutak kada razvijete odgovarajući folikul, što se određuje ultrazvučnim pretragama i pretragama krvi.
- To može trajati do 5 tjedana.

Kada je postignut željeni odgovor, dat će Vam se jedna injekcija humanog korionskog gonadotropina (hCG) 24-48 sati nakon zadnje injekcije lijeka Pergoveris. Najbolje vrijeme za spolni odnos je isti dan kada se primi injekcija hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje postupka intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako dođe do prekomjernog odgovora Vašeg tijela, liječenje treba prekinuti i nećete dobiti injekciju hCG (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). U tom će Vam slučaju liječnik propisati manje doze folitropina alfa u sljedećem ciklusu.

Ako primijenite više Pergoverisa nego što ste trebali

Učinak prevelike doze lijeka Pergoveris nije poznat, međutim, može se očekivati pojava OHSS-a. Međutim, OHSS se može pojaviti samo ako se primjenjuje hCG (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti Pergoveris

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku.

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

4. Moguće nuspojave

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

Najozbiljnije nuspojave

Ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah se obratite svojem liječniku. Liječnik će možda od Vas zatražiti da prestanete primjenjivati Pergoveris.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ova nuspojava je vrlo rijetka.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

- Bol u donjem dijelu trbuha, katkada popraćena mučninom ili povraćanjem se može javiti u sklopu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). Vaši su jajnici možda pretjerano reagirali na liječenje pa su se stvorile velike vrećice tekućine ili ciste (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ova je nuspojava česta. Ako se to dogodi, Vaš će Vas liječnik morati što prije pregledati.
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje mokraće, povećanje tjelesne težine, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnoj koži. Ova nuspojava nije česta (može se pojaviti kod do 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput torzije jajnika (bolno uvrtnanje jajnika) ili krvnih ugrušaka rijetke su (mogu se pojaviti kod do 1 na 1000 osoba).

- Teški problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije), obično s teškim OHSS-om, vrlo su rijetki. To može uzrokovati bol u prsištu, nedostatak daha, moždani ili srčani udar. U rijetkim se slučajevima to može dogoditi neovisno o OHSS-u (pogledajte dio 2 „Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji“).

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba)

- vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- glavobolja
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, svrbež, modrice, crvenilo ili oticanje.

Često (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u dojka
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu ili zdjelici
- grčevi u trbuhu ili napuhnutost.

Vrlo rijetko (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 000 osoba):

- može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojave

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

5. Kako čuvati Pergoveris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jednom otvorena, napunjena brizgalica može se čuvati najviše 28 dana izvan hladnjaka (na temperaturi od 25 °C). Nakon 28 dana nemojte koristiti lijek koji je preostao u napunjenoj brizgalici.

Pergoveris se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve vidljive znakove kvarenja, ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Nakon injekcije, uporabljenu iglu bacite na siguran način.

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 Pergoveris sadrži

Djelatne tvari su folitropin alfa i lutropin alfa.

- Jedna napunjena brizgalica lijeka Pergoveris (300 IU + 150 IU)/0,48 ml sadrži 300 IU (međunarodnih jedinica) folitropina alfa i 150 IU lutropina alfa u 0,48 ml i može isporučiti dvije doze lijeka Pergoveris 150 IU/75 IU.

Drugi sastojci su

- Saharoza, argininklorid, poloksamer 188, metionin, fenol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat i voda za injekcije. Dodane su male količine koncentrirane fosfatne kiseline i natrijevog hidroksida za održavanje kiselosti (pH) na normalnoj razini.

Kako Pergoveris izgleda i sadržaj pakiranja

Pergoveris se isporučuje kao bistra, bezbojna do žućkasta otopina za injekciju u višedoznoj napunjenoj brizgalici.

- Pergoveris (300 IU + 150 IU)/0,48 ml isporučuje se u pakiranjima s 1 višedoznom napunjenom brizgalicom i 5 injekcijskih igala za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvođač

Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), 70026 Modugno (Bari), Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

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

Upute za uporabu

Pergoveris

(300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa / lutropin alfa

Sadržaj

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka Pergoveris

Kako koristiti svoj dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka Pergoveris

- 1. korak:** pripremite pribor
 - 2. korak:** pripremite se za injekciju
 - 3. korak:** pričvrstite iglu
 - 4. korak:** namjestite dozu
 - 5. korak:** dajte si injekciju
 - 6. korak:** nakon svake injekcije uklonite iglu
 - 7. korak:** poslije injekcije
 - 8. korak:** spremite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris
- Dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka Pergoveris

- Prije uporabe napunjene brizgalice lijeka Pergoveris pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.
- Uvijek slijedite sve upute u ovim uputama za uporabu i upute koje Vam je dao zdravstveni radnik jer se one mogu razlikovati od onih kakve ste imali prije. Te upute sprječavaju nepravilno liječenje, nastanak infekcija prilikom davanja injekcija i ozljede polomljenim staklom.
- Pergoveris napunjena brizgalica namijenjena je samo za potkožnu injekciju.
- Koristite Pergoveris napunjenu brizgalicu samo ako Vas je zdravstveni radnik podučio kako da je ispravno koristite.
- Zdravstveni radnik će Vam reći koliko napunjenih brizgalica lijeka Pergoveris trebate kako biste dovršili liječenje.
- Injekciju dajte svakog dana u isto vrijeme.
- Brizgalica se isporučuje u 3 različita višedozna oblika:

(300 IU + 150 IU)/0,48 ml

- Sadrži 0,48 ml Pergoveris otopine
- Sadrži 300 IU folitropina alfa i 150 IU lutropina alfa.

(450 IU + 225 IU)/0,72 ml

- Sadrži 0,72 ml Pergoveris otopine
- Sadrži 450 IU folitropina alfa i 225 IU lutropina alfa.

(900 IU + 450 IU)/1,44 ml

- Sadrži 1,44 ml Pergoveris otopine
- Sadrži 900 IU folitropina alfa i 450 IU lutropina alfa.

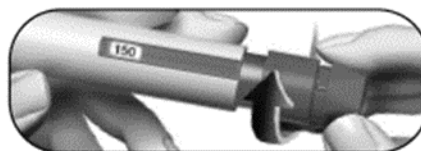
Napomena:

- Maksimalna doza koju možete odabrati na višedoznom obliku (300 IU + 150 IU)/0,48 ml iznosi 300 IU.
- Maksimalna doza koju možete odabrati na višedoznim oblicima (450 IU + 225 IU)/0,72 ml i (900 IU + 450 IU)/1,44 ml iznosi 450 IU.
- Gumb za namještanje doze okreće se u koracima od 12,5 IU do dosezanja željene doze.

Dodatne informacije o preporučenom režimu doziranja potražite u uputi o lijeku i uvijek se pridržavajte doze koju Vam je preporučio zdravstveni radnik.

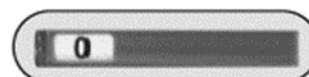
- Brojevi u **prozorčiću za prikaz doze** predstavljaju broj međunarodnih jedinica (engl. *International Units – IU*) i pokazuju dozu folitropina alfa. Zdravstveni radnik će Vam reći koliko IU folitropina alfa trebate ubrizgati svaki dan.
- Brojevi prikazani u **prozorčiću za prikaz doze** služe Vam da:

a. odaberete propisanu dozu (slika 1).



Slika 1

b. potvrdite da ste primili cijelu injekciju (slika 2).



Slika 2

c. pročitate preostalu dozu koju treba ubrizgati iz druge brizgalice (slika 3).



Slika 3

- Nakon svake injekcije odmah uklonite iglu s brizgalice.

Nemojte ponovno upotrebljavati igle.

Nemojte dijeliti brizgalicu i/ili igle s drugom osobom.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

Kako koristiti svoj dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici


Dnevnik liječenja nalazi se na zadnjoj stranici. Koristite dnevnik liječenja kako biste zabilježili ubrizganu količinu.

Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.

- Zabilježite redni broj dana liječenja (stupac 1), datum (stupac 2), vrijeme davanja injekcije (stupac 3) i volumen brizgalice (stupac 4).
- Zabilježite propisanu dozu (stupac 5).
- Prije injekcije provjerite jeste li odabrali pravu dozu (stupac 6).
- Nakon injekcije pročitajte broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze**.
- Potvrdite da ste primili cijelu injekciju (stupac 7) ili zabilježite broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** ako je različit od "0" (stupac 8).
- Po potrebi dajte injekciju drugom brizgalicom nakon što na njoj namjestite dozu na preostalu dozu zabilježenu u dijelu "Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju" (stupac 8).
- Zabilježite tu preostalu dozu u sljedećem retku u dio "**Količina namještena za ubrizgavanje**" (stupac 6).

Dnevnik liječenja u koji zapisujete dnevnu injekciju (dnevne injekcije) omogućuje Vam da svaki dan provjerite jeste li primili punu propisanu dozu.

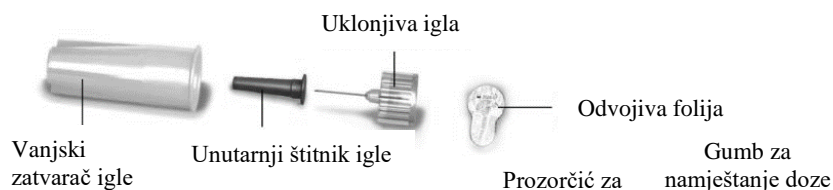
Primjer dnevnika liječenja pri uporabi brizgalice (450 IU + 225 IU)/0,72 ml:

| 1 Redni broj dana liječenja | 2 Datum | 3 Vrijeme | 4 Volumen brizgalice (300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml | 5 Propisana doza | 6 7 8 Prozorčić za prikaz doze | | |
|-----------------------------------|------------|--------------|--|------------------------|--|--|--|
| | | | | | Količina namještena za ubrizgavanje | Količina koju treba namjestiti kod druge injekcije  | |
| 1. | 10/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 150 IU/75 IU | 150 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| 2. | 11/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 150 IU/75 IU | 150 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| 3. | 12/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 225 IU/112,5 IU | 225 | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input checked="" type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu ...75...iz nove brizgalice |
| 3. | 12/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | N/P | 75 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |

N/P - nije primjenjivo

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka Pergoveris

Igla*:



Napunjena brizgalica:



*Ilustracija

**Brojevi u prozorčiću za prikaz doze i na držaču spremnika predstavljaju broj međunarodnih jedinica (IU) lijeka.

1. korak: pripremite pribor

1.1 Napunjenu brizgalicu ostavite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije uporabe kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

Nemojte zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici niti na bilo koji drugi način.

1.2 Pripremite čisto područje na ravnoj, dobro osvijetljenoj površini, kao što je stol ili radna ploča.

1.3 Trebat ćete i (nije isporučeno u pakiranju):

- blazinice natopljene alkoholom i spremnik za oštre predmete (slika 4).

1.4 Operite ruke vodom i sapunom i dobro ih osušite (slika 5).

1.5 Rukom izvadite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris iz pakiranja.

Nemojte se koristiti nikakvim alatom jer njime možete oštetiti brizgalicu.

1.6 Potvrdite da na napunjenoj brizgalici piše naziv lijeka Pergoveris.

1.7 Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice (slika 6).

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je istekao rok valjanosti ili ako na njoj ne piše Pergoveris.



Sika 4



Sika 5



Sika 6

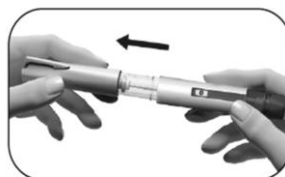
2. korak: pripremite se za injekciju

2.1 Uklonite zatvarač brizgalice (slika 7).

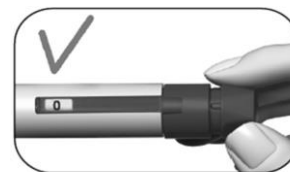
2.2 Provjerite je li lijek bistar, bezbojan i bez čestica.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je lijek promijenio boju ili je zamućen jer to može dovesti do infekcije.

2.3 Provjerite je li broj u prozorčiću za prikaz doze "0" (slika 8).



Sika 7



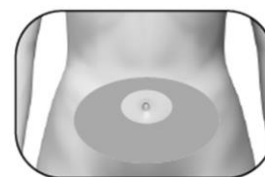
Sika 8

Odaberite mjesto za davanje injekcije:

2.4 Zdravstveni radnik treba Vam pokazati mjesta na truhu koja su pogodna za davanje injekcija (slika 9). Svaki dan izaberite drugo mjesto za davanje injekcije kako bi se smanjio nadražaj kože.

2.5 Kožu na mjestu za davanje injekcije obrišite blazinicom natopljenom u alkohol.

Nemojte dodirivati niti prekrivati očišćenu kožu.



Sika 9

3. korak: pričvrstite iglu

Važno: Pazite da obavezno za svaku injekciju upotrijebite novu iglu.

Ponovna upotreba igala može uzrokovati infekciju.

3.1 Uzmite novu iglu. Koristite se samo priloženim iglama za jednokratnu primjenu.

3.2 Provjerite da vanjski zatvarač igle nije oštećen.

3.3 Čvrsto uhvatite vanjski zatvarač igle.



Sika 10

- 3.4** Provjerite da odvojiva folija na vanjskom zatvaraču igle nije oštećena ili odlijepljena te da rok valjanosti nije istekao (slika 10).
- 3.5** Uklonite odvojivu foliju (slika 11).



Sika 11

Nemojte upotrijebiti iglu ako je oštećena, ako joj je istekao rok valjanosti ili ako su vanjski zatvarač igle ili odvojiva folija oštećeni ili odvojiva folija odlijepljena. Upotreba igala kojima je istekao rok valjanosti ili igala s oštećenom odvojjivom folijom ili vanjskim zatvaračem igle može dovesti do infekcije. Takvu iglu bacite u spremnik za oštre predmete i uzmite novu iglu.

- 3.6** Pričvrstite vanjski zatvarač igle na spojnicu za iglu s navojem napunjene brizgalice lijeka Pergoveris tako što ćete ga zavrtati sve dok ne osjetite lagani otpor (slika 12).

Nemojte prečvrsto zategnuti iglu jer će Vam možda biti teško ukloniti je nakon injekcije.

- 3.7** Pažljivo povucite vanjski zatvarač igle i uklonite ga (slika 13).

- 3.8** Odložite ga sa strane za kasniju uporabu (slika 14). **Nemojte** baciti vanjski zatvarač igle jer on služi za zaštitu od uboda iglom i infekcije pri odvajanju igle od napunjene brizgalice.

- 3.9** Držite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris tako da igla bude usmjerena prema gore (slika 15).

- 3.10** Pažljivo uklonite i bacite zeleni unutarnji štitnik igle (slika 16).

Nemojte vraćati zeleni unutarnji štitnik igle na iglu jer to može dovesti do uboda iglom i infekcije.

- 3.11** Pažljivo pogledajte vidi li se kapljica (kapljice) tekućine na vrhu igle.



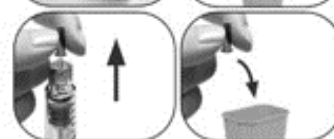
Sika 12



Sika 13



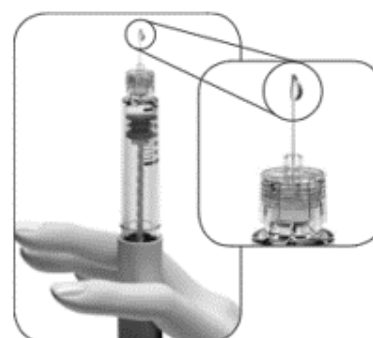
Sika 14



Sika 15

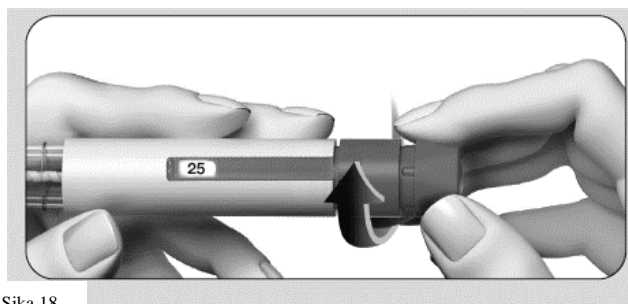
Sika 16

| Ako | Onda |
|----------------------------------|--|
| upotrebljavate novu brizgalicu | provjerite vidi li se kapljica tekućine na vrhu igle (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> • ako vidite kapljicu tekućine, možete nastaviti s 4. korakom: namjestite dozu. • ako ne ugledate kapljicu na vrhu ili blizu vrha igle, morate provesti korake opisane na sljedećoj stranici kako biste istisnuli zrak iz sustava. |
| ponovo upotrebljavate brizgalicu | NIJE potrebno provjeravati vidi li se kapljica tekućine. Odmah nastavite s 4. korakom: namjestite dozu. |



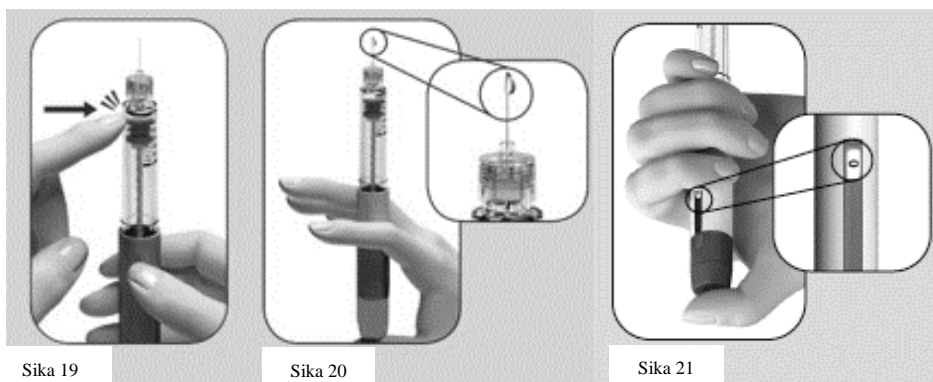
Sika 17

Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) tekućine na vrhu ili blizu vrha igle kad prvi put koristite novu napunjenu brizgalicu:



Sika 18

1. Pažljivo okrenite gumb za namještanje doze unaprijed sve dok se na **prozorčiću za prikaz doze** ne **pojavi „25“** (slika 18).
 - Ako ga zakrenete dalje od „25“, samo okrenite gumb za namještanje doze unatrag.



Sika 19

Sika 20

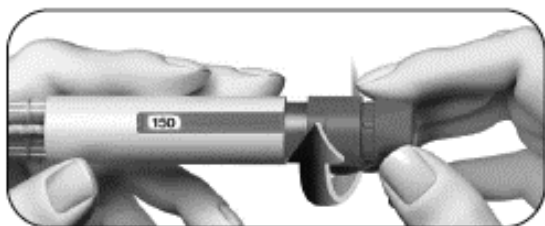
Sika 21

2. Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore.
3. Nježno kucnite po držaču spremnika (slika 19).
4. Pritisnite gumb za namještanje doze **onoliko koliko ide**. Na vrhu igle pojavit će se kapljica tekućine (slika 20).
5. Provjerite je li na **prozorčiću za prikaz doze** prikazana „0“ (slika 21).
6. Nastavite s **4. korakom: namjestite dozu**.

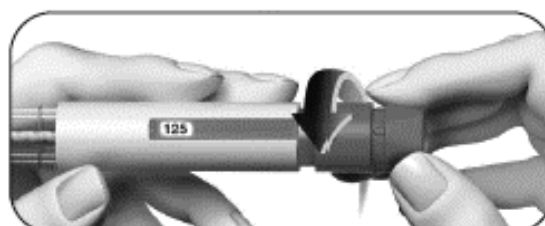
Ako se ne pojavi kapljica tekućine, obratite se zdravstvenom radniku.

4. korak: namjestite dozu

- 4.1 Okrećite gumb za namještanje doze sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne pojavi željena doza.
 - Primjer: Ako je željena doza 150 IU, provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze broj 150 (slika 22). Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.



Sika 22



Sika 23

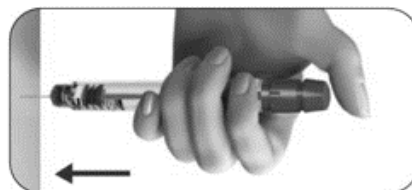
- Okrećite gumb za namještanje doze **unaprijed** za povećanje prikazanog broja (slika 22).
- Ako premašite željenu dozu, gumb za namještanje doze možete okrenuti **unatrag** (slika 23).

- 4.2 Prije nego što nastavite sa sljedećim korakom provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze **puna propisana doza**.

5. korak: dajte si injekciju

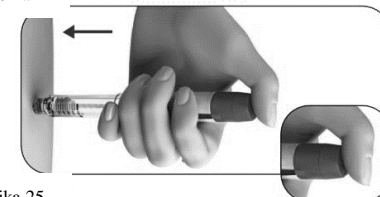
Važno: Ubrizgajte si dozu onako kako Vam je pokazao zdravstveni radnik.

- 5.1 Polako do kraja ubodite iglu u kožu (slika 24).



Sika 24

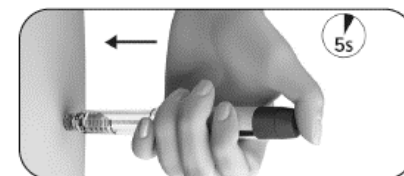
- 5.2 Palac postavite na sredinu gumba za namještanje doze. **Polako pritisnite gumb za namještanje doze do kraja** i držite ga pritisnutim kako biste dali cijelu injekciju (slika 25).



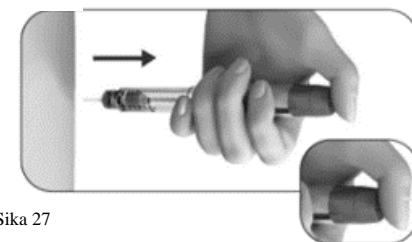
Sika 25

Napomena: Što je veća doza, to treba više vremena da se ubrizga.

- 5.3 Držite gumb za namještanje doze pritisnut još najmanje 5 sekundi prije nego što izvučete iglu iz kože (slika 26).
- Broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** vratit će se na „0”.
 - Nakon najmanje 5 sekundi, izvučite iglu iz kože i **dalje držeći pritisnut gumb za namještanje doze** (slika 27).
 - Tek kad iglu do kraja izvučete iz kože, otpustite gumb za namještanje doze.



Sika 26

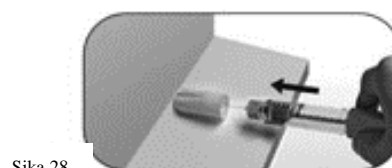


Sika 27

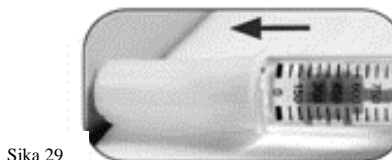
Nemojte otpustiti gumb za namještanje doze sve dok iglu ne izvučete iz kože.

6. korak: nakon svake injekcije uklonite iglu

- 6.1 Postavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu.
- 6.2 Čvrsto držeći napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris jednom rukom, uvucite iglu u vanjski zatvarač igle (slika 28).
- 6.3 Nastavite gurati iglu u zatvarač pritišćući ga o čvrstu površinu sve dok ne začujete „klik“ (slika 29).
- 6.4 Uхватite vanjski zatvarač igle i odvijte iglu okretanjem u suprotnom smjeru (slika 30).
- 6.5 Upotrijebljenu iglu odložite na siguran način u spremnik za oštre predmete (slika 31). Pažljivo rukujte iglom kako biste izbjegli ozljede.



Sika 28



Sika 29



Sika 30

Sika 31

Nemojte ponovno upotrebljavati igle niti ih dijeliti s drugima.

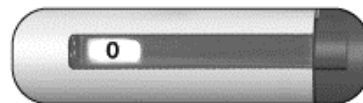
7. korak: poslije injekcije

7.1 Provjerite jeste li dali cijelu injekciju:

- Provjerite je li na prozorčiću za prikaz doze prikazana „0“ (slika 32).

Ako se na prozorčiću za prikaz doze prikazuje “0”, dali ste cijelu dozu.

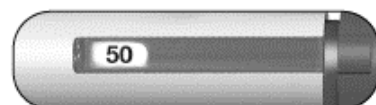
Ako je u prozorčiću za prikaz doze prikazan broj **veći od 0**, to znači da je napunjena brizgalica lijeka Pergoveris prazna. Niste primili punu dozu i morate postupiti kako je opisano pod točkom 7.2.



Sika 32

7.2 Ubrizgajte preostalu dozu (samo po potrebi):

- Na **prozorčiću za prikaz doze** prikazat će se preostala količina koju si trebate ubrizgati novom brizgalicom. U primjeru koji je prikazan, preostala količina je 50 IU (slika 33).
- Da biste dovršili davanje doze drugom brizgalicom, ponovite sve korake od 1. do 8.



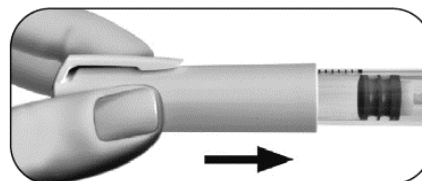
Sika 33

8. korak: spremite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris

8.1 Vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu kako bi se izbjegla infekcija (slika 34).

8.2 Čuvajte brizgalicu u originalnom pakiranju na sigurnom mjestu te kako je navedeno u uputi o lijeku.

8.3 Kad se brizgalica isprazni, upitajte zdravstvenog radnika kako je baciti.




Sika 3

Nemojte spremati brizgalicu dok je igla još pričvršćena na nju jer to može dovesti do infekcije.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.

Dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

| 1 Redni broj dana liječenja | 2 Datum | 3 Vrijeme | 4 Volumen brizgalice (300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml | 5 Propisana doza | 7 Prozorčić za prikaz doze | | 8 |
|-----------------------------------|------------|--------------|--|------------------------|---|--|---|
| | | | | | 6 Količina namještena za ubrizgavanje | Količina koju treba namjestiti kod druge injekcije  | |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |

Ove su upute za uporabu zadnji puta revidirane u:

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pergoveris (450 IU + 225 IU)/0,72 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici folitropin alfa/lutropin alfa

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, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek 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, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Pergoveris i za što se koristi

Što je Pergoveris

Pergoveris je lijek koji sadrži 2 različite djelatne tvari nazvane „folitropin alfa“ i „lutropin alfa“. Obje pripadaju u skupinu hormona nazvanu „gonadotropini“ koji sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se Pergoveris koristi

Ovaj se lijek koristi za stimulaciju razvoja folikula (od kojih svaki sadrži jajnu stanicu) u Vašim jajnicima. To će Vam pomoći da ostanete trudni. Namijenjen je primjeni u odraslih žena (18 godina ili starijima) s niskim razinama (težak nedostatak) „folikul stimulirajućeg hormona“ (FSH) i „luteinizirajućeg hormona“ (LH). Obično su te žene neplodne.

Kako Pergoveris djeluje

Djelatne tvari u lijeku Pergoveris preslike su prirodnih hormona FSH i LH. U Vašem tijelu:

- FSH stimulira stvaranje jajnih stanica
- LH stimulira otpuštanje jajnih stanica.

Pergoveris je zamjena za hormone koji nedostaju pa tako omogućuje ženama s niskim razinama FSH i LH razvoj folikula. Tako će nakon injekcije hormona „humani korionski gonadotropin“ (hCG) doći do oslobađanja jajne stanice. To ženama pomaže da ostanu trudne.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pergoveris

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika s iskustvom u liječenju problema neplodnosti.

Nemojte primjenjivati Pergoveris:

- ako ste alergični na folikul stimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tumor mozga (hipotalamusa ili hipofize)

- ako imate povećane jajnike ili vrećaste nakupine ispunjene tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
- ako imate ginekološka krvarenja nepoznatog porijekla
- ako bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke
- ako bolujete od stanja zbog kojih ne možete imati normalnu trudnoću, kao što su preuranjena menopauza, deformacije spolnih organa ili benigni tumori maternice.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte primjenjivati ovaj lijek. Ako niste sigurni, prije primjene ovog lijeka obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Pergoveris.

Porfirija

Razgovarajte s liječnikom prije nego što započnete s liječenjem. Obavijestite liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti
- i/ili ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ovaj lijek stimulira jajnike. Time se povećava rizik razvijanja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će Vas savjetovati da prestanete primjenjivati ovaj lijek (pogledajte u dijelu 4 pod „Najozbiljnije nuspojave“).

Ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava teškog oblika OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom Pergoveris rijetko uzrokuje teški OHSS. To je vjerojatnije kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži humani koriogonadotropin, hCG) (pogledajte detalje u dijelu 3 u „Koliko lijeka trebate primijeniti“). Ako počnete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu kontracepciju najmanje četiri dana.

Vaš će liječnik pažljivo pratiti odgovor jajnika, na temelju pretraga ultrazvukom i pretraga krvi (mjerenja razine estradiola) prije i tijekom liječenja.

Višestruke trudnoće

Tijekom primjene lijeka Pergoveris postoji veći rizik od višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanačka) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vaše bebe. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka Pergoveris.

Kako bi se rizik od višeploidnih trudnoća sveo na najmanju mjeru, preporučuju se pretrage ultrazvukom i pretrage krvi.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate stimulaciji jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj u odnosu na ostale pacijentice.

Ektopična trudnoća

Žene koje su imale začepljene ili oštećene jajovode (bolest jajovoda) imaju veći rizik od trudnoće u kojoj je embrij implantiran izvan maternice (ektopična trudnoća). Neovisno da li je do trudnoće došlo prirodnim začecem ili nakon liječenja neplodnosti.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji)

Obratite se svojem liječniku prije primjene lijeka Pergoveris ako ste Vi ili član Vaše obitelji imali krvne ugruške u nogama ili plućima, srčani ili moždani udar. Moguće je da će za Vas rizik od ozbiljnih krvnih ugrušaka ili postojećih ugrušaka postati veći tijekom liječenja lijekom Pergoveris.

Tumori spolnih organa

Postoje izvješća o tumorima jajnika i ostalih spolnih organa, dobroćudnim i zloćudnim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti.

Alergijske reakcije

Postoje podaci o izoliranim slučajevima blagih alergijskih reakcija na Pergoveris. Obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Pergoveris ako ste imali takve reakcije na slične lijekove.

Djeca i adolescenti

Pergoveris nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Pergoveris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Pergoveris se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima u istoj injekciji. Pergoveris smijete primijeniti s registriranim pripravkom folitropina alfa ali kao zasebne injekcije, ako je tako propisao Vaš liječnik.

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Pergoveris ako ste trudni ili dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Pergoveris sadrži natrij

Pergoveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Pergoveris

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

Primjena ovog lijeka

- Pergoveris je namijenjen za primjenu injekcijom pod kožu (potkožno). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto injiciranja.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako koristiti Pergoveris napunjenu brizgalicu i ubrizgati lijek.
- Ako oni smatraju da si samostalno možete davati Pergoveris, možete pripremiti i injicirati lijek sami kod kuće.
- Ako sami sebi dajete Pergoveris, pažljivo pročitajte i pridržavajte se uputa za primjenu.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Terapijski režim započinje preporučenom dozom lijeka Pergoveris od 150 međunarodnih jedinica (IU) folitropina alfa i 75 IU lutropina alfa svaki dan.

- Ovisno o Vašem odgovoru na lijek, liječnik može odlučiti da se uz injekciju lijeka Pergoveris svakodnevno doda doza registriranog pripravka folitropina alfa. U tom se slučaju doziranje folitropina alfa obično povećava svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU.
- Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne željeni odgovor. To je trenutak kada razvijete odgovarajući folikul, što se određuje ultrazvučnim pretragama i pretragama krvi.
- To može trajati do 5 tjedana.

Kada je postignut željeni odgovor, dat će Vam se jedna injekcija humanog korionskog gonadotropina (hCG) 24–48 sati nakon zadnje injekcije lijeka Pergoveris. Najbolje vrijeme za spolni odnos je isti dan kada se primi injekcija hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje postupka intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako dođe do prekomjernog odgovora Vašeg tijela, liječenje treba prekinuti i nećete dobiti injekciju hCG (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). U tom će Vam slučaju liječnik propisati manje doze folitropina alfa u sljedećem ciklusu.

Ako primijenite više Pergoverisa nego što ste trebali

Učinak prevelike doze lijeka Pergoveris nije poznat, međutim, može se očekivati pojava OHSS-a. Međutim, OHSS se može pojaviti samo ako se primjenjuje hCG (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti Pergoveris

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku.

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

4. Moguće nuspojave

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

Najozbiljnije nuspojave

Ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah se obratite svojem liječniku. Liječnik će možda od Vas zatražiti da prestanete primjenjivati Pergoveris.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ova nuspojava je vrlo rijetka.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

- Bol u donjem dijelu trbuha, katkada popraćena mučninom ili povraćanjem se može javiti u sklopu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). Vaši su jajnici možda pretjerano reagirali na liječenje pa su se stvorile velike vrećice tekućine ili ciste (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ova je nuspojava česta. Ako se to dogodi, Vaš će Vas liječnik morati što prije pregledati.
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje mokraće, povećanje tjelesne težine, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnoj koži. Ova nuspojava nije česta (može se pojaviti kod do 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput torzije jajnika (bolno uvrtnje jajnika) ili krvnih ugrušaka rijetke su (mogu se pojaviti kod do 1 na 1000 osoba).

- Teški problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije), obično s teškim OHSS-om, vrlo su rijetki. To može uzrokovati bol u prsištu, nedostatak daha, moždani ili srčani udar. U rijetkim se slučajevima to može dogoditi neovisno o OHSS-u (pogledajte dio 2 „Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji“).

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba)

- vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- glavobolja
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, svrbež, modrice, crvenilo ili oticanje.

Često (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u dojka
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu ili zdjelici
- grčevi u trbuhu ili napuhnutost.

Vrlo rijetko (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 000 osoba):

- može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojave

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

5. Kako čuvati Pergoveris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jednom otvorena, napunjena brizgalica može se čuvati najviše 28 dana izvan hladnjaka (na temperaturi od 25 °C). Nakon 28 dana nemojte koristiti lijek koji je preostao u napunjenoj brizgalici.

Pergoveris se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve vidljive znakove kvarenja, ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Nakon injekcije, uporabljenu iglu bacite na siguran način.

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 Pergoveris sadrži

Djelatne tvari su folitropin alfa i lutropin alfa.

- Jedna napunjena brizgalica lijeka Pergoveris (450 IU + 225 IU)/0,72 ml sadrži 450 IU (međunarodnih jedinica) folitropina alfa i 225 IU lutropina alfa u 0,72 ml i može isporučiti tri doze lijeka Pergoveris 150 IU/75 IU.

Drugi sastojci su

- Saharoza, argininklorid, poloksamer 188, metionin, fenol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat i voda za injekcije. Dodane su male količine koncentrirane fosfatne kiseline i natrijevog hidroksida za održavanje kiselosti (pH) na normalnoj razini.

Kako Pergoveris izgleda i sadržaj pakiranja

Pergoveris se isporučuje kao bistra, bezbojna do žućkasta otopina za injekciju u višedoznoj napunjenoj brizgalici.

- Pergoveris (450 IU + 225 IU)/0,72 ml isporučuje se u pakiranjima s 1 višedoznom napunjenom brizgalicom i 7 injekcijskih igala za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvođač

Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), 70026 Modugno (Bari), Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

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

Upute za uporabu

Pergoveris

(300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa / lutropin alfa

Sadržaj

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka Pergoveris

Kako koristiti svoj dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka Pergoveris

- 1. korak:** pripremite pribor
 - 2. korak:** pripremite se za injekciju
 - 3. korak:** pričvrstite iglu
 - 4. korak:** namjestite dozu
 - 5. korak:** dajte si injekciju
 - 6. korak:** nakon svake injekcije uklonite iglu
 - 7. korak:** poslije injekcije
 - 8. korak:** spremite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris
- Dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka Pergoveris

- Prije uporabe napunjene brizgalice lijeka Pergoveris pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.
- Uvijek slijedite sve upute u ovim uputama za uporabu i upute koje Vam je dao zdravstveni radnik jer se one mogu razlikovati od onih kakve ste imali prije. Te upute sprječavaju nepravilno liječenje, nastanak infekcija prilikom davanja injekcija i ozljede polomljenim staklom.
- Pergoveris napunjena brizgalica namijenjena je samo za potkožnu injekciju.
- Koristite Pergoveris napunjenu brizgalicu samo ako Vas je zdravstveni radnik podučio kako da je ispravno koristite.
- Zdravstveni radnik će Vam reći koliko napunjenih brizgalica lijeka Pergoveris trebate kako biste dovršili liječenje.
- Injekciju dajte svakog dana u isto vrijeme.
- Brizgalica se isporučuje u 3 različita višedozna oblika:

(300 IU + 150 IU)/0,48 ml

- Sadrži 0,48 ml Pergoveris otopine
- Sadrži 300 IU folitropina alfa i 150 IU lutropina alfa.

(450 IU + 225 IU)/0,72 ml

- Sadrži 0,72 ml Pergoveris otopine
- Sadrži 450 IU folitropina alfa i 225 IU lutropina alfa.

(900 IU + 450 IU)/1,44 ml

- Sadrži 1,44 ml Pergoveris otopine
- Sadrži 900 IU folitropina alfa i 450 IU lutropina alfa.

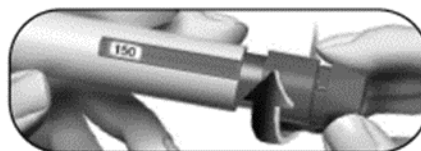
Napomena:

- Maksimalna doza koju možete odabrati na višedoznom obliku (300 IU + 150 IU)/0,48 ml iznosi 300 IU.
- Maksimalna doza koju možete odabrati na višedoznim oblicima (450 IU + 225 IU)/0,72 ml i (900 IU + 450 IU)/1,44 ml iznosi 450 IU.
- Gumb za namještanje doze okreće se u koracima od 12,5 IU do dosezanja željene doze.

Dodatne informacije o preporučenom režimu doziranja potražite u uputi o lijeku i uvijek se pridržavajte doze koju Vam je preporučio zdravstveni radnik.

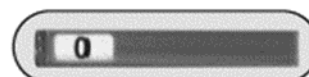
- Brojevi u **prozorčiću za prikaz doze** predstavljaju broj međunarodnih jedinica (engl. *International Units – IU*) i pokazuju dozu folitropina alfa. Zdravstveni radnik će Vam reći koliko IU folitropina alfa trebate ubrizgati svaki dan.
- Brojevi prikazani u **prozorčiću za prikaz doze** služe Vam da:

a. odaberete propisanu dozu (slika 1).



Slika 1

b. potvrdite da ste primili cijelu injekciju (slika 2).



Slika 2

c. pročitate preostalu dozu koju treba ubrizgati iz druge brizgalice (slika 3).



Slika 3

- Nakon svake injekcije odmah uklonite iglu s brizgalice.

Nemojte ponovno upotrebljavati igle.

Nemojte dijeliti brizgalicu i/ili igle s drugom osobom.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

Kako koristiti svoj dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici


Dnevnik liječenja nalazi se na zadnjoj stranici. Koristite dnevnik liječenja kako biste zabilježili ubrizganu količinu.

Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.

- Zabilježite redni broj dana liječenja (stupac 1), datum (stupac 2), vrijeme davanja injekcije (stupac 3) i volumen brizgalice (stupac 4).
- Zabilježite propisanu dozu (stupac 5).
- Prije injekcije provjerite jeste li odabrali pravu dozu (stupac 6).
- Nakon injekcije pročitajte broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze**.
- Potvrdite da ste primili cijelu injekciju (stupac 7) ili zabilježite broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** ako je različit od “0” (stupac 8).
- Po potrebi dajte injekciju drugom brizgalicom nakon što na njoj namjestite dozu na preostalu dozu zabilježenu u dijelu “Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju” (stupac 8).
- Zabilježite tu preostalu dozu u sljedećem retku u dio “**Količina namještena za ubrizgavanje**” (stupac 6).

Dnevnik liječenja u koji zapisujete dnevnu injekciju (dnevne injekcije) omogućuje Vam da svaki dan provjerite jeste li primili punu propisanu dozu.

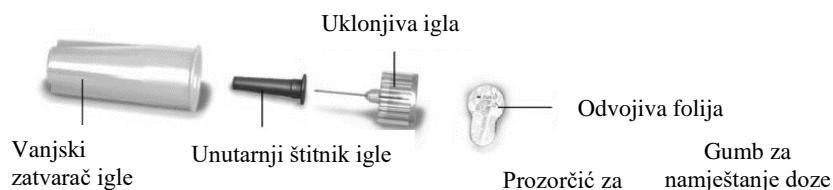
Primjer dnevnika liječenja pri uporabi brizgalice (450 IU + 225 IU)/0,72 ml:

| 1 Redni broj dana liječenja | 2 Datum | 3 Vrijeme | 4 Volumen brizgalice (300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml | 5 Propisana doza | 6 7 8 Prozorčić za prikaz doze | | |
|-----------------------------------|------------|--------------|--|------------------------|--|--|---|
| | | | | | Količina namještena za ubrizgavanje | Količina koju treba namjestiti kod druge injekcije  | |
| 1. | 10/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 150 IU/75 IU | 150 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| 2. | 11/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 150 IU/75 IU | 150 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| 3. | 12/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 225 IU/112,5 IU | 225 | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input checked="" type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu ... 75 ...iz nove brizgalice |
| 3. | 12/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | N/P | 75 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |

N/P - nije primjenjivo

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka Pergoveris

Igla*:



Napunjena brizgalica:



*Ilustracija

**Brojevi u prozorčiću za prikaz doze i na držaču spremnika predstavljaju broj međunarodnih jedinica (IU) lijeka.

1. korak: pripremite pribor

1.1 Napunjenu brizgalicu ostavite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije uporabe kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

Nemojte zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici niti na bilo koji drugi način.

1.2 Pripremite čisto područje na ravnoj, dobro osvijetljenoj površini, kao što je stol ili radna ploča.

1.3 Trebat ćete i (nije isporučeno u pakiranju):

- blazinice natopljene alkoholom i spremnik za oštre predmete (slika 4).

1.4 Operite ruke vodom i sapunom i dobro ih osušite (slika 5).

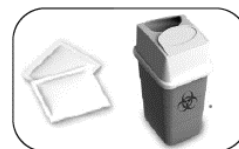
1.5 Rukom izvadite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris iz pakiranja.

Nemojte se koristiti nikakvim alatom jer njime možete oštetiti brizgalicu.

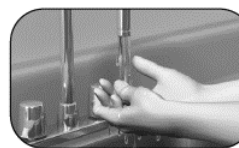
1.6 Potvrdite da na napunjenoj brizgalici piše naziv lijeka Pergoveris.

1.7 Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice (slika 6).

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je istekao rok valjanosti ili ako na njoj ne piše Pergoveris.



Sika 4



Sika 5



Sika 6

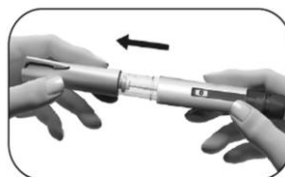
2. korak: pripremite se za injekciju

2.1 Uklonite zatvarač brizgalice (slika 7).

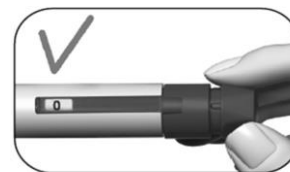
2.2 Provjerite je li lijek bistar, bezbojan i bez čestica.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je lijek promijenio boju ili je zamućen jer to može dovesti do infekcije.

2.3 Provjerite je li broj u prozorčiću za prikaz doze "0" (slika 8).



Sika 7



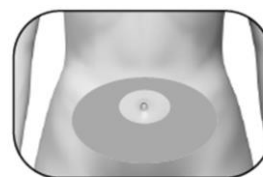
Sika 8

Odaberite mjesto za davanje injekcije:

2.4 Zdravstveni radnik treba Vam pokazati mjesta na trupu koja su pogodna za davanje injekcija (slika 9). Svaki dan izaberite drugo mjesto za davanje injekcije kako bi se smanjio nadražaj kože.

2.5 Kožu na mjestu za davanje injekcije obrišite blazinicom natopljenom u alkohol.

Nemojte dodirivati niti prekrivati očišćenu kožu.



Sika 9

3. korak: pričvrstite iglu

Važno: Pazite da obavezno za svaku injekciju upotrijebite novu iglu.

Ponovna upotreba igala može uzrokovati infekciju.

3.1 Uzmite novu iglu. Koristite se samo priloženim iglama za jednokratnu primjenu.

3.2 Provjerite da vanjski zatvarač igle nije oštećen.

3.3 Čvrsto uhvatite vanjski zatvarač igle.



Sika 10

- 3.4** Provjerite da odvojiva folija na vanjskom zatvaraču igle nije oštećena ili odlijepljena te da rok valjanosti nije istekao (slika 10).
- 3.5** Uklonite odvojivu foliju (slika 11).



Sika 11

Nemojte upotrijebiti iglu ako je oštećena, ako joj je istekao rok valjanosti ili ako su vanjski zatvarač igle ili odvojiva folija oštećeni ili odvojiva folija odlijepljena. Upotreba igala kojima je istekao rok valjanosti ili igala s oštećenom odvojjivom folijom ili vanjskim zatvaračem igle može dovesti do infekcije. Takvu iglu bacite u spremnik za oštre predmete i uzmite novu iglu.

- 3.6** Pričvrstite vanjski zatvarač igle na spojnicu za iglu s navojem napunjene brizgalice lijeka Pergoveris tako što ćete ga zavrtati sve dok ne osjetite lagani otpor (slika 12).

Nemojte prečvrsto zategnuti iglu jer će Vam možda biti teško ukloniti je nakon injekcije.

- 3.7** Pažljivo povucite vanjski zatvarač igle i uklonite ga (slika 13).

- 3.8** Odložite ga sa strane za kasniju uporabu (slika 14). **Nemojte** baciti vanjski zatvarač igle jer on služi za zaštitu od uboda iglom i infekcije pri odvajanju igle od napunjene brizgalice.

- 3.9** Držite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris tako da igla bude usmjerena prema gore (slika 15).

- 3.10** Pažljivo uklonite i bacite zeleni unutarnji štitnik igle (slika 16).

Nemojte vraćati zeleni unutarnji štitnik igle na iglu jer to može dovesti do uboda iglom i infekcije.

- 3.11** Pažljivo pogledajte vidi li se kapljica (kapljice) tekućine na vrhu igle.



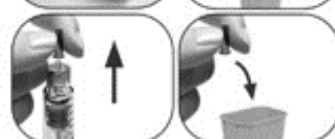
Sika 12



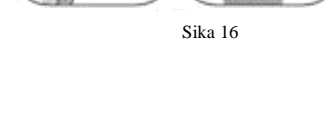
Sika 13



Sika 14

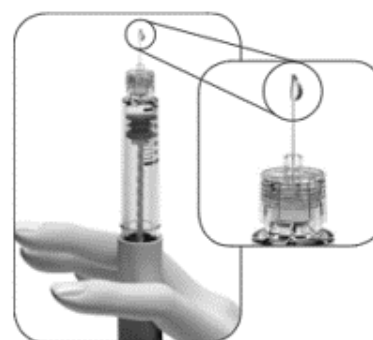


Sika 15



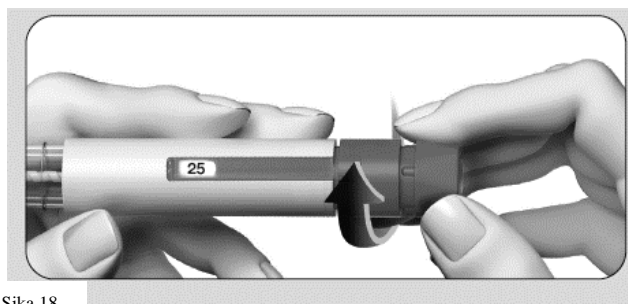
Sika 16

| Ako | Onda |
|----------------------------------|--|
| upotrebljavate novu brizgalicu | provjerite vidi li se kapljica tekućine na vrhu igle (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> • ako vidite kapljicu tekućine, možete nastaviti s 4. korakom: namjestite dozu. • ako ne ugledate kapljicu na vrhu ili blizu vrha igle, morate provesti korake opisane na sljedećoj stranici kako biste istisnuli zrak iz sustava. |
| ponovo upotrebljavate brizgalicu | NIJE potrebno provjeravati vidi li se kapljica tekućine. Odmah nastavite s 4. korakom: namjestite dozu. |



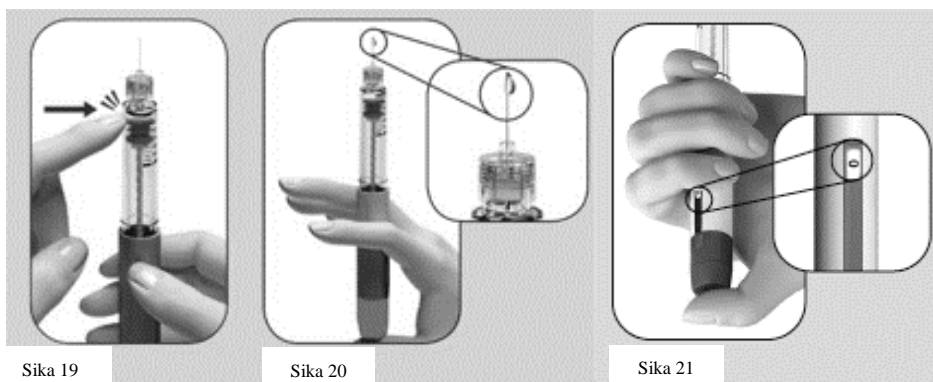
Sika 17

Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) tekućine na vrhu ili blizu vrha igle kad prvi put koristite novu napunjenu brizgalicu:



Sika 18

1. Pažljivo okrenite gumb za namještanje doze unaprijed sve dok se na **prozorčiću za prikaz doze** ne **pojavi „25“** (slika 18).
 - Ako ga zakrenete dalje od „25“, samo okrenite gumb za namještanje doze unatrag.



Sika 19

Sika 20

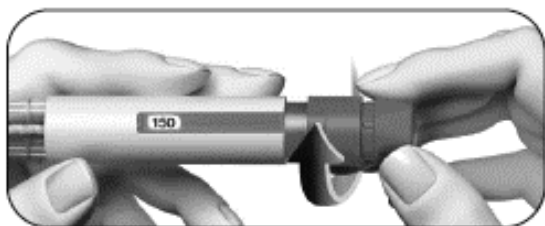
Sika 21

2. Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore.
3. Nježno kucnite po držaču spremnika (slika 19).
4. Pritisnite gumb za namještanje doze **onoliko koliko ide**. Na vrhu igle pojavit će se kapljica tekućine (slika 20).
5. Provjerite je li na **prozorčiću za prikaz doze** prikazana „0“ (slika 21).
6. Nastavite s **4. korakom: namjestite dozu**.

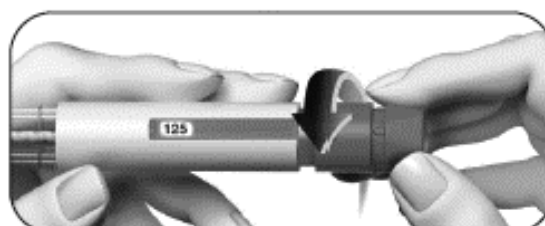
Ako se ne pojavi kapljica tekućine, obratite se zdravstvenom radniku.

4. korak: namjestite dozu

- 4.1 Okrećite gumb za namještanje doze sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne pojavi željena doza.
 - Primjer: Ako je željena doza 150 IU, provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze broj 150 (slika 22). Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.



Sika 22



Sika 23

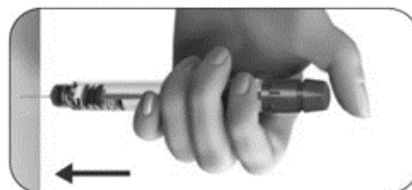
- Okrećite gumb za namještanje doze **unaprijed** za povećanje prikazanog broja (slika 22).
- Ako premašite željenu dozu, gumb za namještanje doze možete okrenuti **unatrag** (slika 23).

- 4.2 Prije nego što nastavite sa sljedećim korakom provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze **puna propisana doza**.

5. korak: dajte si injekciju

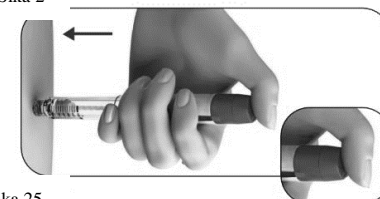
Važno: Ubrizgajte si dozu onako kako Vam je pokazao zdravstveni radnik.

- 5.1 Polako do kraja ubodite iglu u kožu (slika 24).



Sika 24

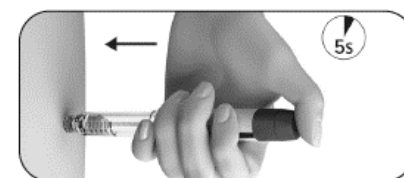
- 5.2 Palac postavite na sredinu gumba za namještanje doze. **Polako pritisnite gumb za namještanje doze do kraja** i držite ga pritisnutim kako biste dali cijelu injekciju (slika 25).



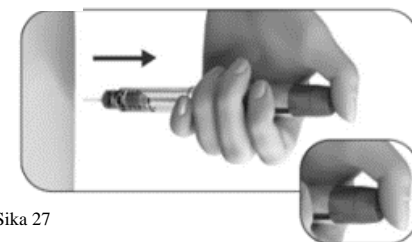
Sika 25

Napomena: Što je veća doza, to treba više vremena da se ubrizga.

- 5.3 Držite gumb za namještanje doze pritisnut još najmanje 5 sekundi prije nego što izvučete iglu iz kože (slika 26).
- Broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** vratit će se na „0”.
 - Nakon najmanje 5 sekundi, izvučite iglu iz kože i **dalje držeći pritisnut gumb za namještanje doze** (slika 27).
 - Tek kad iglu do kraja izvučete iz kože, otpustite gumb za namještanje doze.



Sika 26

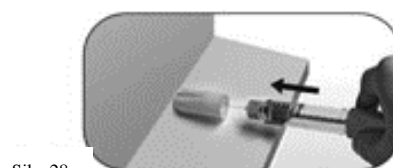


Sika 27

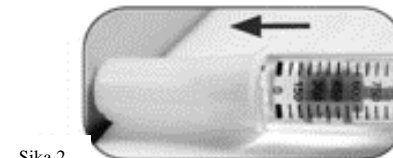
Nemojte otpustiti gumb za namještanje doze sve dok iglu ne izvučete iz kože.

6. korak: nakon svake injekcije uklonite iglu

- 6.1 Postavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu.
- 6.2 Čvrsto držeći napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris jednom rukom, uvucite iglu u vanjski zatvarač igle (slika 28).
- 6.3 Nastavite gurati iglu u zatvarač pritišćući ga o čvrstu površinu sve dok ne začujete „klik“ (slika 29).
- 6.4 Uхватite vanjski zatvarač igle i odvijte iglu okretanjem u suprotnom smjeru (slika 30).
- 6.5 Upotrijebljenu iglu odložite na siguran način u spremnik za oštre predmete (slika 31). Pažljivo rukujte iglom kako biste izbjegli ozljede.



Sika 28



Sika 29



Sika 30

Sika 31

Nemojte ponovno upotrebljavati igle niti ih dijeliti s drugima.

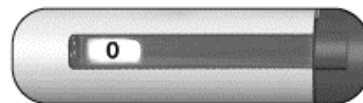
7. korak: poslije injekcije

7.1 Provjerite jeste li dali cijelu injekciju:

- Provjerite je li na prozorčiću za prikaz doze prikazana „0“ (slika 32).

Ako se na prozorčiću za prikaz doze prikazuje “0”, dali ste cijelu dozu.

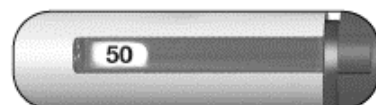
Ako je u prozorčiću za prikaz doze prikazan broj **veći od 0**, to znači da je napunjena brizgalica lijeka Pergoveris prazna. Niste primili punu dozu i morate postupiti kako je opisano pod točkom 7.2.



Sika 32

7.2 Ubrizgajte preostalu dozu (samo po potrebi):

- Na **prozorčiću za prikaz doze** prikazat će se preostala količina koju si trebate ubrizgati novom brizgalicom. U primjeru koji je prikazan, preostala količina je 50 IU (slika 33).
- Da biste dovršili davanje doze drugom brizgalicom, ponovite sve korake od 1. do 8.



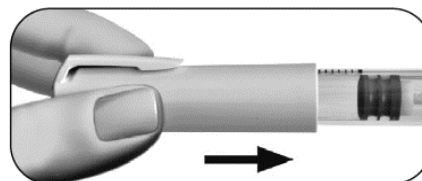
Sika 33

8. korak: spremite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris

8.1 Vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu kako bi se izbjegla infekcija (slika 34).

8.2 Čuvajte brizgalicu u originalnom pakiranju na sigurnom mjestu te kako je navedeno u uputi o lijeku.

8.3 Kad se brizgalica isprazni, upitajte zdravstvenog radnika kako je baciti.




Sika 3

Nemojte spremati brizgalicu dok je igla još pričvršćena na nju jer to može dovesti do infekcije.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.

Dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

| 1 Redni broj dana liječenja | 2 Datum | 3 Vrijeme | 4 Volumen brizgalice (300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml | 5 Propisana doza | 7 Prozorčić za prikaz doze | | 8 |
|-----------------------------------|------------|--------------|--|------------------------|---|--|---|
| | | | | | 6 Količina namještena za ubrizgavanje | Količina koju treba namjestiti kod druge injekcije  | |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |

Ove su upute za uporabu zadnji puta revidirane u:

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pergoveris (900 IU + 450 IU)/1,44 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici folitropin alfa/lutropin alfa

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, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek 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, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Pergoveris i za što se koristi

Što je Pergoveris

Pergoveris je lijek koji sadrži 2 različite djelatne tvari nazvane „folitropin alfa“ i „lutropin alfa“. Obje pripadaju u skupinu hormona nazvanu „gonadotropini“ koji sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se Pergoveris koristi

Ovaj se lijek koristi za stimulaciju razvoja folikula (od kojih svaki sadrži jajnu stanicu) u Vašim jajnicima. To će Vam pomoći da ostanete trudni. Namijenjen je primjeni u odraslih žena (18 godina ili starijima) s niskim razinama (težak nedostatak) „folikul stimulirajućeg hormona“ (FSH) i „luteinizirajućeg hormona“ (LH). Obično su te žene neplodne.

Kako Pergoveris djeluje

Djelatne tvari u lijeku Pergoveris preslike su prirodnih hormona FSH i LH. U Vašem tijelu:

- FSH stimulira stvaranje jajnih stanica
- LH stimulira otpuštanje jajnih stanica.

Pergoveris je zamjena za hormone koji nedostaju pa tako omogućuje ženama s niskim razinama FSH i LH razvoj folikula. Tako će nakon injekcije hormona „humani korionski gonadotropin“ (hCG) doći do oslobađanja jajne stanice. To ženama pomaže da ostanu trudne.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pergoveris

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika s iskustvom u liječenju problema neplodnosti.

Nemojte primjenjivati Pergoveris:

- ako ste alergični na folikul stimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tumor mozga (hipotalamusa ili hipofize)

- ako imate povećane jajnike ili vrećaste nakupine ispunjene tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
- ako imate ginekološka krvarenja nepoznatog porijekla
- ako bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke
- ako bolujete od stanja zbog kojih ne možete imati normalnu trudnoću, kao što su preuranjena menopauza, deformacije spolnih organa ili benigni tumori maternice.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte primjenjivati ovaj lijek. Ako niste sigurni, prije primjene ovog lijeka obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Pergoveris.

Porfirija

Razgovarajte s liječnikom prije nego što započnete s liječenjem. Obavijestite liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti
- i/ili ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ovaj lijek stimulira jajnike. Time se povećava rizik razvijanja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će Vas savjetovati da prestanete primjenjivati ovaj lijek (pogledajte u dijelu 4 pod „Najozbiljnije nuspojave“).

Ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava teškog oblika OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom Pergoveris rijetko uzrokuje teški OHSS. To je vjerojatnije kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži humani koriogonadotropin, hCG) (pogledajte detalje u dijelu 3 u „Koliko lijeka trebate primijeniti“). Ako počnete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu kontracepciju najmanje četiri dana.

Vaš će liječnik pažljivo pratiti odgovor jajnika, na temelju pretraga ultrazvukom i pretraga krvi (mjerenja razine estradiola) prije i tijekom liječenja.

Višestruke trudnoće

Tijekom primjene lijeka Pergoveris postoji veći rizik od višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanačka) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vaše bebe. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka Pergoveris.

Kako bi se rizik od višeploidnih trudnoća sveo na najmanju mjeru, preporučuju se pretrage ultrazvukom i pretrage krvi.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate stimulaciji jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj u odnosu na ostale pacijentice.

Ektopična trudnoća

Žene koje su imale začepljene ili oštećene jajovode (bolest jajovoda) imaju veći rizik od trudnoće u kojoj je embrij implantiran izvan maternice (ektopična trudnoća). Neovisno da li je do trudnoće došlo prirodnim začećem ili nakon liječenja neplodnosti.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji)

Obratite se svojem liječniku prije primjene lijeka Pergoveris ako ste Vi ili član Vaše obitelji imali krvne ugruške u nogama ili plućima, srčani ili moždani udar. Moguće je da će za Vas rizik od ozbiljnih krvnih ugrušaka ili postojećih ugrušaka postati veći tijekom liječenja lijekom Pergoveris.

Tumori spolnih organa

Postoje izvješća o tumorima jajnika i ostalih spolnih organa, dobroćudnim i zloćudnim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti.

Alergijske reakcije

Postoje podaci o izoliranim slučajevima blagih alergijskih reakcija na Pergoveris. Obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Pergoveris ako ste imali takve reakcije na slične lijekove.

Djeca i adolescenti

Pergoveris nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Pergoveris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Pergoveris se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima u istoj injekciji. Pergoveris smijete primijeniti s registriranim pripravkom folitropina alfa ali kao zasebne injekcije, ako je tako propisao Vaš liječnik.

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Pergoveris ako ste trudni ili dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Pergoveris sadrži natrij

Pergoveris sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Pergoveris

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

Primjena ovog lijeka

- Pergoveris je namijenjen za primjenu injekcijom pod kožu (potkožno). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto injiciranja.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako koristiti Pergoveris napunjenu brizgalicu i ubrizgati lijek.
- Ako oni smatraju da si samostalno možete davati Pergoveris, možete pripremiti i injicirati lijek sami kod kuće.
- Ako sami sebi dajete Pergoveris, pažljivo pročitajte i pridržavajte se uputa za primjenu.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Terapijski režim započinje preporučenom dozom lijeka Pergoveris od 150 međunarodnih jedinica (IU) folitropina alfa i 75 IU lutropina alfa svaki dan.

- Ovisno o Vašem odgovoru na lijek, liječnik može odlučiti da se uz injekciju lijeka Pergoveris svakodnevno doda doza registriranog pripravka folitropina alfa. U tom se slučaju doziranje folitropina alfa obično povećava svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU.
- Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne željeni odgovor. To je trenutak kada razvijete odgovarajući folikul, što se određuje ultrazvučnim pretragama i pretragama krvi.
- To može trajati do 5 tjedana.

Kada je postignut željeni odgovor, dat će Vam se jedna injekcija humanog korionskog gonadotropina (hCG) 24–48 sati nakon zadnje injekcije lijeka Pergoveris. Najbolje vrijeme za spolni odnos je isti dan kada se primi injekcija hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje postupka intrauterine inseminacije ili nekog drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako dođe do prekomjernog odgovora Vašeg tijela, liječenje treba prekinuti i nećete dobiti injekciju hCG (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). U tom će Vam slučaju liječnik propisati manje doze folitropina alfa u sljedećem ciklusu.

Ako primijenite više Pergoverisa nego što ste trebali

Učinak prevelike doze lijeka Pergoveris nije poznat, međutim, može se očekivati pojava OHSS-a. Međutim, OHSS se može pojaviti samo ako se primjenjuje hCG (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti Pergoveris

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku.

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

4. Moguće nuspojave

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

Najozbiljnije nuspojave

Ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah se obratite svojem liječniku. Liječnik će možda od Vas zatražiti da prestanete primjenjivati Pergoveris.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ova nuspojava je vrlo rijetka.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

- Bol u donjem dijelu trbuha, katkada popraćena mučninom ili povraćanjem se može javiti u sklopu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). Vaši su jajnici možda pretjerano reagirali na liječenje pa su se stvorile velike vrećice tekućine ili ciste (pogledajte dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ova je nuspojava česta. Ako se to dogodi, Vaš će Vas liječnik morati što prije pregledati.
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje mokraće, povećanje tjelesne težine, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ova nuspojava nije česta (može se pojaviti kod do 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput torzije jajnika (bolno uvrtnanje jajnika) ili krvnih ugrušaka rijetke su (mogu se pojaviti kod do 1 na 1000 osoba).

- Teški problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije), obično s teškim OHSS-om, vrlo su rijetki. To može uzrokovati bol u prsištu, nedostatak daha, moždani ili srčani udar. U rijetkim se slučajevima to može dogoditi neovisno o OHSS-u (pogledajte dio 2 „Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolijski događaji“).

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba)

- vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- glavobolja
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, svrbež, modrice, crvenilo ili oticanje.

Često (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u dojka
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu ili zdjelici
- grčevi u trbuhu ili napuhnutost.

Vrlo rijetko (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 000 osoba):

- može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojave

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

5. Kako čuvati Pergoveris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jednom otvorena, napunjena brizgalica može se čuvati najviše 28 dana izvan hladnjaka (na temperaturi od 25 °C). Nakon 28 dana nemojte koristiti lijek koji je preostao u napunjenoj brizgalici.

Pergoveris se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve vidljive znakove kvarenja, ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Nakon injekcije, uporabljenu iglu bacite na siguran način.

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 Pergoveris sadrži

Djelatne tvari su folitropin alfa i lutropin alfa.

- Jedna napunjena brizgalica lijeka Pergoveris (900 IU + 450 IU)/1,44 ml sadrži 900 IU (međunarodnih jedinica) folitropina alfa i 450 IU lutropina alfa u 1,44 ml i može isporučiti šest doza lijeka Pergoveris 150 IU/75 IU.

Drugi sastojci su

- Saharoza, argininklorid, poloksamer 188, metionin, fenol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat i voda za injekcije. Dodane su male količine koncentrirane fosfatne kiseline i natrijevog hidroksida za održavanje kiselosti (pH) na normalnoj razini.

Kako Pergoveris izgleda i sadržaj pakiranja

Pergoveris se isporučuje kao bistra, bezbojna do žućkasta otopina za injekciju u višedoznoj napunjenoj brizgalici.

- Pergoveris (900 IU + 450 IU)/1,44 ml isporučuje se u pakiranjima s 1 višedoznom napunjenom brizgalicom i 14 injekcijskih igala za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvođač

Merck Serono S.p.A, Via delle Magnolie 15 (Zona industriale), 70026 Modugno (Bari), Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

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

Upute za uporabu

Pergoveris

(300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa / lutropin alfa

Sadržaj

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka Pergoveris

Kako koristiti svoj dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka Pergoveris

- 1. korak:** pripremite pribor
 - 2. korak:** pripremite se za injekciju
 - 3. korak:** pričvrstite iglu
 - 4. korak:** namjestite dozu
 - 5. korak:** dajte si injekciju
 - 6. korak:** nakon svake injekcije uklonite iglu
 - 7. korak:** poslije injekcije
 - 8. korak:** spremite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris
- Dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka Pergoveris

- Prije uporabe napunjene brizgalice lijeka Pergoveris pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.
- Uvijek slijedite sve upute u ovim uputama za uporabu i upute koje Vam je dao zdravstveni radnik jer se one mogu razlikovati od onih kakve ste imali prije. Te upute sprječavaju nepravilno liječenje, nastanak infekcija prilikom davanja injekcija i ozljede polomljenim staklom.
- Pergoveris napunjena brizgalica namijenjena je samo za potkožnu injekciju.
- Koristite Pergoveris napunjenu brizgalicu samo ako Vas je zdravstveni radnik podučio kako da je ispravno koristite.
- Zdravstveni radnik će Vam reći koliko napunjenih brizgalica lijeka Pergoveris trebate kako biste dovršili liječenje.
- Injekciju dajte svakog dana u isto vrijeme.
- Brizgalica se isporučuje u 3 različita višedozna oblika:

| | |
|---------------------------|---|
| (300 IU + 150 IU)/0,48 ml | • Sadrži 0,48 ml Pergoveris otopine |
| | • Sadrži 300 IU folitropina alfa i 150 IU lutropina alfa. |
| (450 IU + 225 IU)/0,72 ml | • Sadrži 0,72 ml Pergoveris otopine |
| | • Sadrži 450 IU folitropina alfa i 225 IU lutropina alfa. |
| (900 IU + 450 IU)/1,44 ml | • Sadrži 1,44 ml Pergoveris otopine |
| | • Sadrži 900 IU folitropina alfa i 450 IU lutropina alfa. |

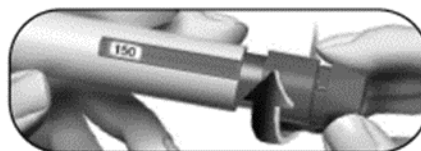
Napomena:

- Maksimalna doza koju možete odabrati na višedoznom obliku (300 IU + 150 IU)/0,48 ml iznosi 300 IU.
- Maksimalna doza koju možete odabrati na višedoznim oblicima (450 IU + 225 IU)/0,72 ml i (900 IU + 450 IU)/1,44 ml iznosi 450 IU.
- Gumb za namještanje doze okreće se u koracima od 12,5 IU do dosezanja željene doze.

Dodatne informacije o preporučenom režimu doziranja potražite u uputi o lijeku i uvijek se pridržavajte doze koju Vam je preporučio zdravstveni radnik.

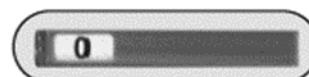
- Brojevi u **prozorčiću za prikaz doze** predstavljaju broj međunarodnih jedinica (engl. *International Units – IU*) i pokazuju dozu folitropina alfa. Zdravstveni radnik će Vam reći koliko IU folitropina alfa trebate ubrizgati svaki dan.
- Brojevi prikazani u **prozorčiću za prikaz doze** služe Vam da:

a. odaberete propisanu dozu (slika 1).



Slika 1

b. potvrdite da ste primili cijelu injekciju (slika 2).



Slika 2

c. pročitate preostalu dozu koju treba ubrizgati iz druge brizgalice (slika 3).



Slika 3

- Nakon svake injekcije odmah uklonite iglu s brizgalice.

Nemojte ponovno upotrebljavati igle.

Nemojte dijeliti brizgalicu i/ili igle s drugom osobom.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

Kako koristiti svoj dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici


Dnevnik liječenja nalazi se na zadnjoj stranici. Koristite dnevnik liječenja kako biste zabilježili ubrizganu količinu.

Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.

- Zabilježite redni broj dana liječenja (stupac 1), datum (stupac 2), vrijeme davanja injekcije (stupac 3) i volumen brizgalice (stupac 4).
- Zabilježite propisanu dozu (stupac 5).
- Prije injekcije provjerite jeste li odabrali pravu dozu (stupac 6).
- Nakon injekcije pročitajte broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze**.
- Potvrdite da ste primili cijelu injekciju (stupac 7) ili zabilježite broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** ako je različit od "0" (stupac 8).
- Po potrebi dajte injekciju drugom brizgalicom nakon što na njoj namjestite dozu na preostalu dozu zabilježenu u dijelu "Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju" (stupac 8).
- Zabilježite tu preostalu dozu u sljedećem retku u dio "**Količina namještena za ubrizgavanje**" (stupac 6).

Dnevnik liječenja u koji zapisujete dnevnu injekciju (dnevne injekcije) omogućuje Vam da svaki dan provjerite jeste li primili punu propisanu dozu.

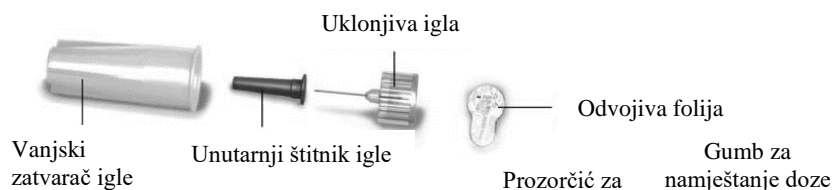
Primjer dnevnika liječenja pri uporabi brizgalice (450 IU + 225 IU)/0,72 ml:

| 1 Redni broj dana liječenja | 2 Datum | 3 Vrijeme | 4 Volumen brizgalice (300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml | 5 Propisana doza | 6 7 8 Prozorčić za prikaz doze | | |
|-----------------------------------|------------|--------------|--|------------------------|--|--|--|
| | | | | | Količina namještena za ubrizgavanje | Količina koju treba namjestiti kod druge injekcije  | |
| 1. | 10/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 150 IU/75 IU | 150 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| 2. | 11/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 150 IU/75 IU | 150 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| 3. | 12/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | 225 IU/112,5 IU | 225 | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input checked="" type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu ...75...iz nove brizgalice |
| 3. | 12/06 | 19:00 | 450 IU + 225 IU | N/P | 75 | <input checked="" type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |

N/P - nije primjenjivo

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka Pergoveris

Igla*:



Napunjena brizgalica:



*Ilustracija

**Brojevi u prozorčiću za prikaz doze i na držaču spremnika predstavljaju broj međunarodnih jedinica (IU) lijeka.

1. korak: pripremite pribor

1.1 Napunjenu brizgalicu ostavite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije uporabe kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

Nemojte zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici niti na bilo koji drugi način.

1.2 Pripremite čisto područje na ravnoj, dobro osvijetljenoj površini, kao što je stol ili radna ploča.

1.3 Trebat ćete i (nije isporučeno u pakiranju):

- blazinice natopljene alkoholom i spremnik za oštre predmete (slika 4).

1.4 Operite ruke vodom i sapunom i dobro ih osušite (slika 5).

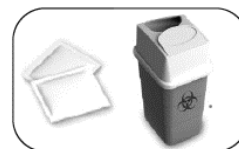
1.5 Rukom izvadite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris iz pakiranja.

Nemojte se koristiti nikakvim alatom jer njime možete oštetiti brizgalicu.

1.6 Potvrdite da na napunjenoj brizgalici piše naziv lijeka Pergoveris.

1.7 Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice (slika 6).

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je istekao rok valjanosti ili ako na njoj ne piše Pergoveris.



Sika 4



Sika 5



Sika 6

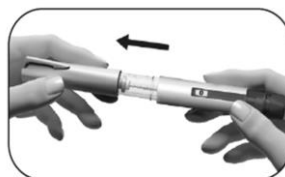
2. korak: pripremite se za injekciju

2.1 Uklonite zatvarač brizgalice (slika 7).

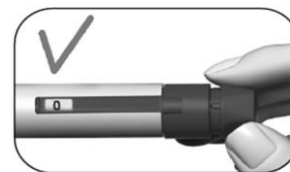
2.2 Provjerite je li lijek bistar, bezbojan i bez čestica.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je lijek promijenio boju ili je zamućen jer to može dovesti do infekcije.

2.3 Provjerite je li broj u prozorčiću za prikaz doze "0" (slika 8).



Sika 7



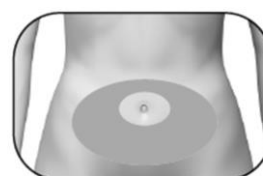
Sika 8

Odaberite mjesto za davanje injekcije:

2.4 Zdravstveni radnik treba Vam pokazati mjesta na trupu koja su pogodna za davanje injekcija (slika 9). Svaki dan izaberite drugo mjesto za davanje injekcije kako bi se smanjio nadražaj kože.

2.5 Kožu na mjestu za davanje injekcije obrišite blazinicom natopljenom u alkohol.

Nemojte dodirivati niti prekrivati očišćenu kožu.



Sika 9

3. korak: pričvrstite iglu

Važno: Pazite da obavezno za svaku injekciju upotrijebite novu iglu.

Ponovna upotreba igala može uzrokovati infekciju.

3.1 Uzmite novu iglu. Koristite se samo priloženim iglama za jednokratnu primjenu.

3.2 Provjerite da vanjski zatvarač igle nije oštećen.

3.3 Čvrsto uhvatite vanjski zatvarač igle.



Sika 10

- 3.4** Provjerite da odvojiva folija na vanjskom zatvaraču igle nije oštećena ili odlijepljena te da rok valjanosti nije istekao (slika 10).
- 3.5** Uklonite odvojivu foliju (slika 11).



Sika 11

Nemojte upotrijebiti iglu ako je oštećena, ako joj je istekao rok valjanosti ili ako su vanjski zatvarač igle ili odvojiva folija oštećeni ili odvojiva folija odlijepljena. Upotreba igala kojima je istekao rok valjanosti ili igala s oštećenom odvojjivom folijom ili vanjskim zatvaračem igle može dovesti do infekcije. Takvu iglu bacite u spremnik za oštre predmete i uzmite novu iglu.

- 3.6** Pričvrstite vanjski zatvarač igle na spojnicu za iglu s navojem napunjene brizgalice lijeka Pergoveris tako što ćete ga zavrtati sve dok ne osjetite lagani otpor (slika 12).

Nemojte prečvrsto zategnuti iglu jer će Vam možda biti teško ukloniti je nakon injekcije.

- 3.7** Pažljivo povucite vanjski zatvarač igle i uklonite ga (slika 13).

- 3.8** Odložite ga sa strane za kasniju uporabu (slika 14). **Nemojte** baciti vanjski zatvarač igle jer on služi za zaštitu od uboda iglom i infekcije pri odvajanju igle od napunjene brizgalice.

- 3.9** Držite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris tako da igla bude usmjerena prema gore (slika 15).

- 3.10** Pažljivo uklonite i bacite zeleni unutarnji štitnik igle (slika 16).

Nemojte vraćati zeleni unutarnji štitnik igle na iglu jer to može dovesti do uboda iglom i infekcije.

- 3.11** Pažljivo pogledajte vidi li se kapljica (kapljice) tekućine na vrhu igle.



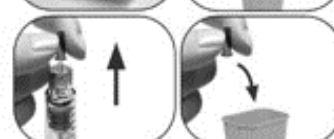
Sika 12



Sika 13



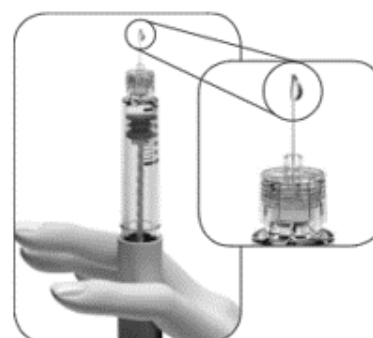
Sika 14



Sika 15

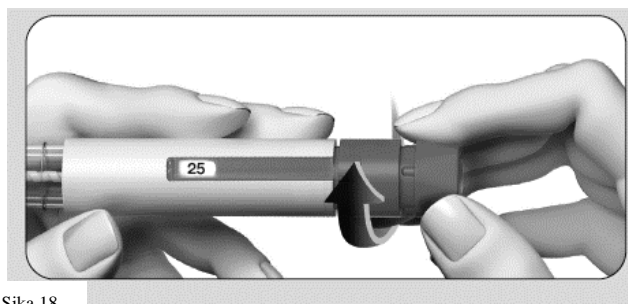
Sika 16

| Ako | Onda |
|----------------------------------|--|
| upotrebljavate novu brizgalicu | provjerite vidi li se kapljica tekućine na vrhu igle (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> • ako vidite kapljicu tekućine, možete nastaviti s 4. korakom: namjestite dozu. • ako ne ugledate kapljicu na vrhu ili blizu vrha igle, morate provesti korake opisane na sljedećoj stranici kako biste istisnuli zrak iz sustava. |
| ponovo upotrebljavate brizgalicu | NIJE potrebno provjeravati vidi li se kapljica tekućine. Odmah nastavite s 4. korakom: namjestite dozu. |



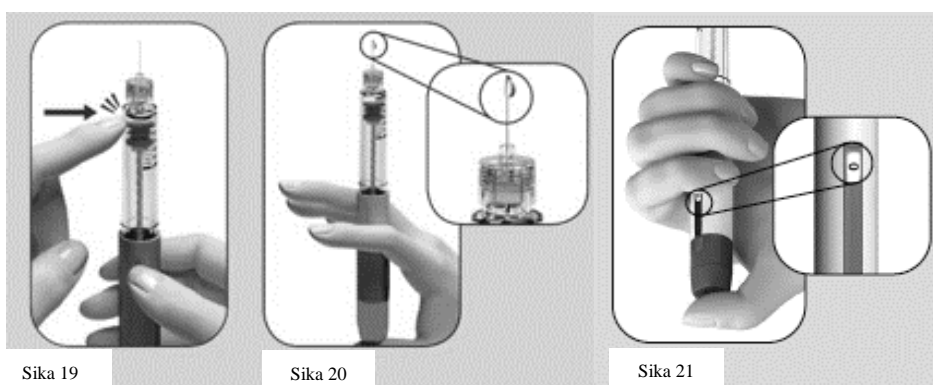
Sika 17

Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) tekućine na vrhu ili blizu vrha igle kad prvi put koristite novu napunjenu brizgalicu:



Sika 18

1. Pažljivo okrenite gumb za namještanje doze unaprijed sve dok se na **prozorčiću za prikaz doze** ne **pojavi „25“** (slika 18).
 - Ako ga zakrenete dalje od „25“, samo okrenite gumb za namještanje doze unatrag.



Sika 19

Sika 20

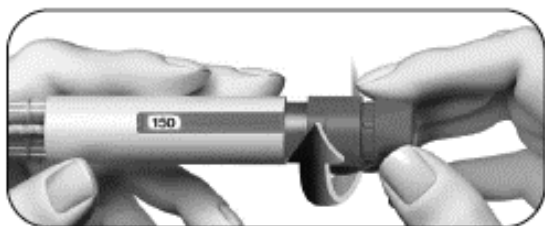
Sika 21

2. Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore.
3. Nježno kucnite po držaču spremnika (slika 19).
4. Pritisnite gumb za namještanje doze **onoliko koliko ide**. Na vrhu igle pojavit će se kapljica tekućine (slika 20).
5. Provjerite je li na **prozorčiću za prikaz doze** prikazana „0“ (slika 21).
6. Nastavite s **4. korakom: namjestite dozu**.

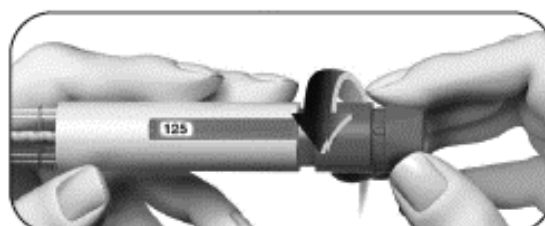
Ako se ne pojavi kapljica tekućine, obratite se zdravstvenom radniku.

4. korak: namjestite dozu

- 4.1 Okrećite gumb za namještanje doze sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne pojavi željena doza.
 - Primjer: Ako je željena doza 150 IU, provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze broj 150 (slika 22). Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.



Sika 22



Sika 23

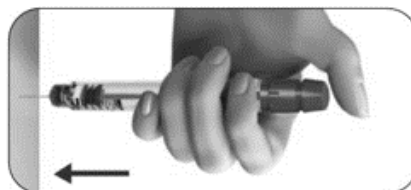
- Okrećite gumb za namještanje doze **unaprijed** za povećanje prikazanog broja (slika 22).
- Ako premašite željenu dozu, gumb za namještanje doze možete okrenuti **unatrag** (slika 23).

- 4.2 Prije nego što nastavite sa sljedećim korakom provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze **puna propisana doza**.

5. korak: dajte si injekciju

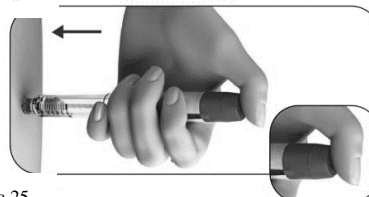
Važno: Ubrizgajte si dozu onako kako Vam je pokazao zdravstveni radnik.

- 5.1 Polako do kraja ubodite iglu u kožu (slika 24).



Sika 24

- 5.2 Palac postavite na sredinu gumba za namještanje doze. **Polako pritisnite gumb za namještanje doze do kraja** i držite ga pritisnutim kako biste dali cijelu injekciju (slika 25).

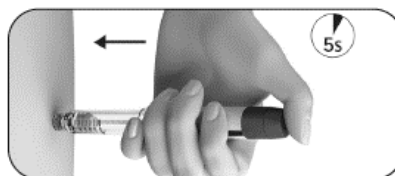


Sika 25

Napomena: Što je veća doza, to treba više vremena da se ubrizga.

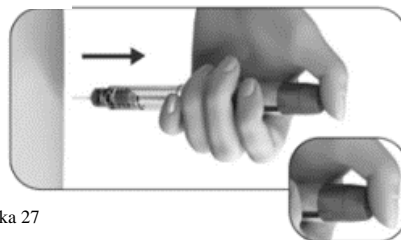
- 5.3 Držite gumb za namještanje doze pritisnut još najmanje 5 sekundi prije nego što izvučete iglu iz kože (slika 26).

- Broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** vratit će se na „0”.
- Nakon najmanje 5 sekundi, izvučite iglu iz kože i **dalje držeći pritisnut gumb za namještanje doze** (slika 27).
- Tek kad iglu do kraja izvučete iz kože, otpustite gumb za namještanje doze.



Sika 26

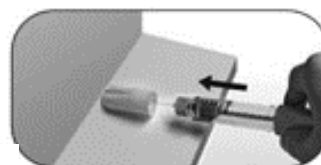
Nemojte otpustiti gumb za namještanje doze sve dok iglu ne izvučete iz kože.



Sika 27

6. korak: nakon svake injekcije uklonite iglu

- 6.1 Postavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu.
- 6.2 Čvrsto držeći napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris jednom rukom, uvucite iglu u vanjski zatvarač igle (slika 28).
- 6.3 Nastavite gurati iglu u zatvarač pritišćući ga o čvrstu površinu sve dok ne začujete „klik“ (slika 29).
- 6.4 Uхватite vanjski zatvarač igle i odvijte iglu okretanjem u suprotnom smjeru (slika 30).
- 6.5 Upotrijebljenu iglu odložite na siguran način u spremnik za oštre predmete (slika 31). Pažljivo rukujte iglom kako biste izbjegli ozljede.



Sika 28



Sika 29



Sika 30

Sika 31

Nemojte ponovno upotrebljavati igle niti ih dijeliti s drugima.

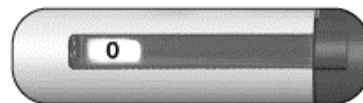
7. korak: poslije injekcije

7.1 Provjerite jeste li dali cijelu injekciju:

- Provjerite je li na prozorčiću za prikaz doze prikazana „0“ (slika 32).

Ako se na prozorčiću za prikaz doze prikazuje “0”, dali ste cijelu dozu.

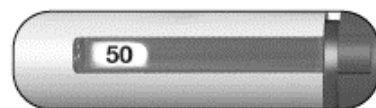
Ako je u prozorčiću za prikaz doze prikazan broj **veći od 0**, to znači da je napunjena brizgalica lijeka Pergoveris prazna. Niste primili punu dozu i morate postupiti kako je opisano pod točkom 7.2.



Sika 32

7.2 Ubrizgajte preostalu dozu (samo po potrebi):

- Na **prozorčiću za prikaz doze** prikazat će se preostala količina koju si trebate ubrizgati novom brizgalicom. U primjeru koji je prikazan, preostala količina je 50 IU (slika 33).
- Da biste dovršili davanje doze drugom brizgalicom, ponovite sve korake od 1. do 8.



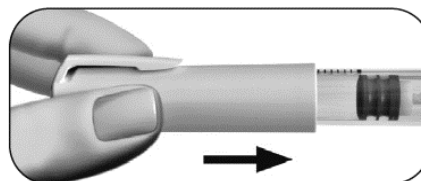
Sika 33

8. korak: spremite napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris

8.1 Vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu kako bi se izbjegla infekcija (slika 34).

8.2 Čuvajte brizgalicu u originalnom pakiranju na sigurnom mjestu te kako je navedeno u uputi o lijeku.

8.3 Kad se brizgalica isprazni, upitajte zdravstvenog radnika kako je baciti.




Sika 34

Nemojte spremati brizgalicu dok je igla još pričvršćena na nju jer to može dovesti do infekcije.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka Pergoveris ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.

Dnevnik liječenja lijekom Pergoveris u napunjenoj brizgalici

| 1 Redni broj dana liječenja | 2 Datum | 3 Vrijeme | 4 Volumen brizgalice (300 IU + 150 IU)/0,48 ml (450 IU + 225 IU)/0,72 ml (900 IU + 450 IU)/1,44 ml | 5 Propisana doza | 7 Prozorčić za prikaz doze | | 8 |
|-----------------------------------|------------|--------------|--|------------------------|---|--|---|
| | | | | | 6 Količina namještena za ubrizgavanje | Količina koju treba namjestiti kod druge injekcije  | |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |
| | / | : | | | | <input type="checkbox"/> ako je "0", Injekcija je potpuna | <input type="checkbox"/> ako nije "0", potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinuiz nove brizgalice |

Ove su upute za uporabu zadnji puta revidirane u: