МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПУРЕГОН®

раствор для внутримышечного и подкожного введения

100 МЕ/0,5 мл, 150 МЕ/0,5 мл, 200 МЕ/0,5 мл

Н.В. Органон, Нидерланды

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, the Netherlands

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 071112 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания - гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; - опухоли яичников, молочной железы, матки, гипофиза и гипоталамуса; - беременность, период лактации; - вагинальные и маточные кровотечения неустановленной этиологии; - первичная недостаточность яичников; - кисты яичников или увеличение яичников, не связанное с СПКЯ; - нарушение анатомии половых органов, несовместимое с беременностью; - миома матки, несовместимая с беременностью; - декомпенсированные заболевания	**Противопоказания** - гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; - опухоли яичников, молочной железы, матки, гипофиза и гипоталамуса; - первичный гипогонадизм; - беременность, период лактации; - влагалищные и маточные кровотечения неустановленной этиологии; - кисты яичников или увеличение яичников, не связанные с СПКЯ; - пороки развития половых органов, несовместимые с беременностью; - миома матки, несовместимая с беременностью; - декомпенсированные заболевания

Старая редакция	Новая редакция
эндокринной системы (например, заболевания щитовидной железы, надпочечников или гипофиза); - выраженное нарушение функции печени и почек.	эндокринной системы (например, заболевания щитовидной железы, надпочечников или гипофиза); - выраженное нарушение функции печени и почек.
Беременность и лактация Применение препарата Пурегон® во время беременности и кормления грудью противопоказано. В связи с тем, что клинических данных по применению препарата при беременности недостаточно, то в случае непреднамеренного приёма при беременности нельзя исключить тератогенный эффект рекомбинантного ФСГ.	**Беременность и лактация** Применение препарата Пурегон® во время беременности противопоказано. В связи с тем, что клинических данных по применению препарата при беременности недостаточно, то в случае непреднамеренного приёма при беременности нельзя исключить тератогенный эффект рекомбинантного ФСГ. ***Лактация*** **По результатам, полученным из клинических исследований или испытаний на животных, в настоящее время нет достаточной информации о выделении фоллитропина бета с грудным молоком. Маловероятно, что фоллитропин бета выделяется с грудным молоком из-за его высокой молекулярной массы. Если фоллитропин бета будет секретироваться с грудным молоком, то он будет разрушаться в желудочно-кишечном тракте ребенка. Фоллитропин бета может повлиять на секрецию молока.**
Способ применения и дозы Начинать лечение препаратом Пурегон® следует под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении бесплодия. **Дозировка** должна подбираться индивидуально в зависимости от	**Способ применения и дозы** Начинать лечение препаратом Пурегон® следует под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении бесплодия. **Первое введение препарата Пурегон® должно**

75636

Старая редакция	Новая редакция
ответа яичников, под контролем УЗИ и уровня эстрадиола. Препарат Пурегон® эффективен при меньшей суммарной дозе и меньшем времени лечения, необходимых для созревания, по сравнению с ФСГ, получаемым из мочи, что сводит к минимуму риск развития гиперстимуляции яичников. Суммарный опыт в лечении бесплодия путём экстракорпорального оплодотворения свидетельствует о том, что успех наиболее вероятен в течение первых 4-х курсов терапии и в дальнейшем постепенно снижается. *- Ановуляция* Рекомендуется последовательная схема лечения, начинающаяся с ежедневного введения 50 МЕ препарата Пурегон® в течение, по крайней мере, 7 дней. При отсутствии ответа яичников суточную дозу постепенно увеличивают до достижения роста фолликулов и/или увеличения концентрации эстрадиола в плазме, свидетельствующих о достижении оптимального фармакодинамического ответа. Оптимальным считается ежедневное повышение концентрации эстрадиола в плазме на 40-100 %. Полученную таким образом ежедневную дозу затем поддерживают до достижения состояния преовуляции. Состояние	проводиться под непосредственным наблюдением врача. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от ответа яичников, под контролем УЗИ и концентрации эстрадиола в плазме. Препарат Пурегон® эффективен при меньшей суммарной дозе и меньшем времени лечения, необходимых для созревания, по сравнению с ФСГ, получаемым из мочи, что сводит к минимуму риск развития гиперстимуляции яичников. Суммарный опыт в лечении бесплодия путём экстракорпорального оплодотворения свидетельствует о том, что успех наиболее вероятен в течение первых 4-х курсов терапии и в дальнейшем постепенно снижается. *- Ановуляция* Рекомендуется последовательная схема лечения, начинающаяся с ежедневного введения 50 МЕ препарата Пурегон® в течение, по крайней мере, 7 дней. При отсутствии ответа яичников суточную дозу постепенно увеличивают до достижения роста фолликулов и/или увеличения концентрации эстрадиола в плазме, свидетельствующих о достижении оптимального фармакодинамического ответа. Оптимальным считается ежедневное повышение концентрации эстрадиола в

Старая редакция	Новая редакция
преовуляции определяется по наличию доминантного фолликула диаметром, по крайней мере, 18 мм (по данным УЗИ) и/или концентрации экстрадиола в плазме крови 300-900 пикограмм/мл (1000-3000 пмоль/л). Как правило, для достижения этого состояния требуется 7-14 дней лечения. После этого введение препарата прекращают и индуцируют овуляцию введением ХГ. Если количество фолликулов слишком велико или концентрация эстрадиола увеличивается слишком быстро, т.е. более чем в 2 раза за сутки в течение 2-3 последовательных дней, то ежедневную дозу следует уменьшить. Поскольку каждый фолликул диаметром более 14 мм является преовуляторным, наличие нескольких фолликулов диаметром более 14 мм несёт риск множественной беременности. В этом случае ХГ не вводят и принимают меры к предохранению от возможной беременности для предотвращения многоплодной беременности. - *Индукция суперовуляции при проведении искусственного оплодотворения.* Применяют различные схемы стимуляции. В течение, по крайней мере, 4 первых дней рекомендуется вводить 100-225 МЕ препарата. После этого дозу можно подбирать индивидуально, исходя из реакции яичников. В клинических исследованиях было показано, что обычно	плазме на 40-100 %. Полученную таким образом ежедневную дозу затем поддерживают до достижения состояния преовуляции. Состояние преовуляции определяется по наличию доминантного фолликула диаметром, по крайней мере, 18 мм (по данным УЗИ) и/или концентрации экстрадиола в плазме крови 300-900 пикограмм/мл (1000-3000 пмоль/л). Как правило, для достижения этого состояния требуется 7-14 дней лечения. После этого введение препарата прекращают и индуцируют овуляцию введением ХГ. Если количество фолликулов слишком велико или концентрация эстрадиола увеличивается слишком быстро, т.е. более чем в 2 раза за сутки в течение 2-3 последовательных дней, то ежедневную дозу следует уменьшить. Поскольку каждый фолликул диаметром более 14 мм является преовуляторным, наличие нескольких фолликулов диаметром более 14 мм несёт риск множественной беременности. В этом случае ХГ не вводят и принимают меры к предохранению от возможной беременности для предотвращения многоплодной беременности. - *Индукция суперовуляции при проведении искусственного оплодотворения.* Применяют различные схемы стимуляции. В течение, по крайней мере, 4 первых дней рекомендуется

Старая редакция	Новая редакция
бывает достаточно применения поддерживающей дозы в 75-375 МЕ в течение 6-12 дней, однако в некоторых случаях может потребоваться и более длительное лечение. Препарат Пурегон® можно применять либо изолированно, либо в комбинации с агонистом или антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) для предотвращения преждевременного пика овуляции. При использовании аналогов ГнРГ могут потребоваться более высокие суммарные дозы препарата Пурегон®. Реакцию яичников контролируют путём УЗИ и определения концентрации эстрадиола в плазме. При наличии, по крайней мере, 3 фолликулов диаметром 16-20 мм (по данным УЗИ) и наличии хорошей реакции яичников (концентрации эстрадиола в плазме крови 300-400 пикограмм/мл (1000-1300 пмоль/л) на каждый фолликул диаметром более 18 мм), индуцируют конечную фазу созревания фолликула путём введения ХГ. Через 34-35 часов проводят аспирацию яйцеклеток.	вводить 100-225 МЕ препарата. После этого дозу можно подбирать индивидуально, исходя из реакции яичников. В клинических исследованиях было показано, что обычно бывает достаточно применения поддерживающей дозы в 75-375 МЕ в течение 6-12 дней, однако в некоторых случаях может потребоваться и более длительное лечение. Препарат Пурегон® можно применять либо изолированно, либо в комбинации с агонистом или антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) для предотвращения преждевременного пика овуляций. При применении агонистов ГнРГ могут потребоваться более высокие суммарные дозы препарата Пурегон®. Реакцию яичников контролируют путём УЗИ и определения концентрации эстрадиола в плазме. При наличии, по крайней мере, 3 фолликулов диаметром 16-20 мм (по данным УЗИ) и наличии хорошей реакции яичников (концентрации эстрадиола в плазме крови 300-400 пикограмм/мл (1000-1300 пмоль/л) на каждый фолликул диаметром более 18 мм), индуцируют конечную фазу созревания фолликула путём введения ХГ. Через 34-35 часов проводят аспирацию яйцеклеток.
Побочное действие Применение препарата Пурегон® может сопровождаться развитием местных реакций: **гематома, боль, покраснение, отёк, зуд,** которые наблюдались у 3-х из 100 пациентов,	**Побочное действие** Применение препарата Пурегон® может сопровождаться развитием местных реакций, которые наблюдались у 3-х из 100 пациентов, получавших лечение препаратом Пурегон®.

75636

Старая редакция	Новая редакция
получавших лечение препаратом Пурегон®. Большинство из этих местных реакций являются умеренными и быстропроходящими. Генерализованные реакции гиперчувствительности, включая эритему, крапивницу, сыпь и зуд, встречались у 1-го из 1000 пациентов, получавших лечение препаратом Пурегон®. Также могут отмечаться: - гиперстимуляция яичников (примерно у 4-х из 100 женщин, получающих лечение препаратом). Клиническими симптомами умеренной гиперстимуляции яичников являются тошнота, диарея, вздутие и боль в животе вследствие нарушения венозного кровообращения и раздражения брюшины, а также увеличение яичников за счёт кист. В редких случаях наблюдался выраженный синдром гиперстимуляции яичников, угрожавший жизни пациентки и характеризовавшийся наличием больших, склонных к разрыву кист яичников, асцитом, гидротораксом и увеличением массы тела за счёт задержки жидкости в организме. В редких случаях синдром гиперстимуляции яичников может сопровождаться развитием венозной или артериальной тромбоэмболии; - **болезненность, боль и/или нагрубание молочных желез;** - **самопроизвольный аборт;** - **повышение вероятности развития многоплодной беременности;**	Большинство из этих местных реакций являются умеренными и быстропроходящими. Генерализованные реакции гиперчувствительности встречались у 2-х из 1000 пациентов, получавших лечение препаратом Пурегон®. В таблице перечислены побочные действия препарата Пурегон®, описанные в клинических исследованиях, в соответствии с классом систем органов и частотой: частые (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечастые (от ≥ 1/1000 до < 1/100).

Системно-органный класс	Частота	Нежелатель-ная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Часто	Чувство распирания в животе; боль в животе
	Нечасто	Дискомфорт в животе; запор; диарея; тошнота
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Часто	СГСЯ*; боль в малом тазу

75636

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th colspan="3">Новая редакция</th></tr>
<tr><td>- повышение вероятности внематочной беременности;
- при лечении препаратом Пурегон® в комбинации с ХГ, также как и при применении с другими гонадотропными гормонами, в редких случаях возможно развитие тромбоэмболии.</td><td>и молочной железы</td><td>Нечасто</td><td>Болезненность; боль в соске молочной железы и/или нагрубание молочных желез; метроррагия; киста яичника; увеличение яичника; перекрут ножки яичника; увеличение матки; влагалищные кровотечения</td></tr>
<tr><td></td><td>Системные нарушения и осложнения в месте введения</td><td>Часто</td><td>Гематома; боль; покраснение; отек; зуд</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Нечасто</td><td>Эритема; крапивница; сыпь; зуд</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">* - гиперстимуляция яичников встречается примерно у 4-х из 100 женщин, получающих лечение препаратом. Клиническими симптомами умеренной гиперстимуляции яичников являются тошнота, диарея, вздутие и боль в животе вследствие нарушения венозного кровообращения и раздражения брюшины, а также увеличение яичников за счёт кист. В редких случаях наблюдался</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
	выраженный синдром гиперстимуляции яичников, угрожавший жизни пациентки и характеризовавшийся наличием больших, склонных к разрыву кист яичников, асцитом, гидротораксом и увеличением массы тела за счёт задержки жидкости в организме. В редких случаях при лечении препаратом Пурегон® в комбинации с ХГЧ, также как и при применении с другими гонадотропными гормонами, синдром гиперстимуляции яичников может сопровождаться развитием венозной или артериальной тромбоэмболии. Кроме того, описаны самопроизвольный аборт, повышение вероятности развития многоплодной беременности и повышение вероятности внематочной беременности. Считается, что они связаны с использованием вспомогательных репродуктивных технологий или последующей беременностью.
Особые указания – перед началом лечения следует исключить наличие эндокринных заболеваний (например, заболеваний щитовидной железы, надпочечников или гипофиза); – индукция овуляции с помощью гонадотропных препаратов повышает риск развития многоплодной беременности. Соответствующая коррекция дозы ФСГ предотвращает развитие множественных фолликулов. При многоплодных	**Особые указания** – **препарат Пурегон® может содержать следы стрептомицина и/или неомицина. Эти антибиотики могут стать причиной развития реакции гиперчувствительности.** – перед началом лечения следует исключить наличие эндокринных заболеваний (например, заболеваний щитовидной железы, надпочечников или гипофиза); – индукция овуляции с помощью гонадотропных препаратов повышает риск

Старая редакция	Новая редакция
беременностях отмечается более высокий риск развития осложнений во время беременности и в перинатальном периоде. Перед началом лечения пациенты должны быть предупреждены о возможности развития многоплодной беременности; – первое введение препарата Пурегон® должно проводиться под непосредственным наблюдением врача; – у женщин, которым проводят искусственное оплодотворение (особенно ЭКО), часто имеются аномалии маточных труб, в связи с этим повышается риск развития внематочной беременности. Поэтому важно получить раннее ультразвуковое подтверждение внутриматочного расположения плода; – **у женщин, которым проводят искусственное оплодотворение, риск раннего прерывания беременности выше, чем при естественном зачатии;** – частота врождённых пороков развития при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может быть **немного** выше, чем при естественном оплодотворении. Возможно, это связано с особенностями родителей (например, их возраст или характеристики спермы), а также с более высокой частотой развития многоплодной беременности при использовании ВРТ. Указаний на то, что	развития многоплодной беременности. Соответствующая коррекция дозы ФСГ предотвращает развитие множественных фолликулов. При многоплодных беременностях отмечается более высокий риск развития осложнений во время беременности и в перинатальном периоде. Перед началом лечения пациенты должны быть предупреждены о возможности развития многоплодной беременности; – **описаны случаи перекрута ножки яичника после лечения фоллитропином бета и другими гонадотропинами. Это может быть связано с другими факторами риска, такими как СГСЯ, беременность, операции на органах брюшной полости в анамнезе, случаи перекрута ножки яичника в анамнезе, кисты яичника (в том числе в анамнезе) и поликистоз яичников. Повреждение яичника из-за нарушения кровотока можно уменьшить за счет ранней диагностики и немедленного устранения перекрута ножки яичника.** – у женщин, которым проводят искусственное оплодотворение (особенно ЭКО), часто имеются аномалии маточных труб, в связи с этим повышается риск развития внематочной беременности. Поэтому важно получить раннее ультразвуковое подтверждение внутриматочного расположения плода;

Старая редакция	Новая редакция
увеличение риска развития врождённых пороков связано с применением гонадотропинов, не выявлено; – синдром гиперстимуляции яичников (СГСЯ). До начала лечения и регулярно в процессе лечения следует проводить УЗИ для контроля развития фолликулов и определять концентрацию эстрадиола в плазме. Помимо развития слишком большого числа фолликулов, концентрация эстрадиола в плазме может расти очень быстро (т.е. более чем в 2 раза за сутки в течение 2-3 последовательных дней), достигая чрезмерно высоких значений. Диагноз гиперстимуляции яичников может быть подтверждён УЗИ. Транзиторные отклонения результатов **печёночных** функциональных проб могут указывать на нарушение функции печени, которое может сопровождаться морфологическими изменениями на биопсии печени, о чём имеются сообщения в связи с синдромом гиперстимуляции яичников. – женщины из общепризнанных групп риска в отношении тромбозов, например, с соответствующим личным или семейным анамнезом, выраженным ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м) или диагностированной тромбофилией, могут подвергаться повышенному риску	– частота врождённых пороков развития при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может быть несколько выше, чем при естественном оплодотворении. Возможно, это связано с особенностями родителей (например, их возраст или характеристики спермы), а также с более высокой частотой развития многоплодной беременности при использовании ВРТ. Указаний на то, что увеличение риска развития врождённых пороков связано с применением гонадотропинов, не выявлено; – синдром гиперстимуляции яичников (СГСЯ). До начала лечения и регулярно в процессе лечения следует проводить УЗИ для контроля развития фолликулов и определять концентрацию эстрадиола в плазме. Помимо развития слишком большого числа фолликулов, концентрация эстрадиола в плазме может расти очень быстро (т.е. более чем в 2 раза за сутки в течение 2-3 последовательных дней), достигая чрезмерно высоких значений. Диагноз гиперстимуляции яичников может быть подтверждён УЗИ. В **случае появления признаков гиперстимуляции яичников, не являющейся частью контролируемой гиперстимуляции яичников в протоколе**

75636

Старая редакция	Новая редакция
венозных или артериальных тромбоэмболии при лечении гонадотропинами даже без сопутствующего СГСЯ. При лечении таких женщин необходимо сопоставить вероятность успешного проведения индукции овуляции и возможный риск развития осложнений. Однако следует отметить, что беременность сама по себе сопровождается повышением риска развития тромбоза; - **Пурегон® может содержать следы стрептомицина и/или неомицина. Эти антибиотики могут стать причиной развития реакции гиперчувствительности.**	ЭКО, прием препарата Пурегон® следует прекратить. Так же следует исключить наступление беременности и прекратить введение ХГЧ, поскольку, вдобавок ко множественной овуляции, это может вызвать СГСЯ. Транзиторные отклонения результатов функциональных проб печени могут указывать на нарушение функции печени, которое может сопровождаться морфологическими изменениями на биопсии печени, о чём имеются сообщения в связи с синдромом гиперстимуляции яичников. – женщины из общепризнанных групп риска в отношении тромбозов, например, с соответствующим личным или семейным анамнезом, выраженным ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м) или диагностированной тромбофилией, могут подвергаться повышенному риску венозных или артериальных тромбоэмболии при лечении гонадотропинами даже без сопутствующего СГСЯ. При лечении таких женщин необходимо сопоставить вероятность успешного проведения индукции овуляции и возможный риск развития осложнений. Однако следует отметить, что беременность сама по себе сопровождается повышением риска развития тромбоза.

75636

Старая редакция	Новая редакция
	– сообщалось о случаях развития опухолей яичников и других органов репродуктивной системы, как доброкачественных, так и злокачественных, у женщин, которым многократно назначали схемы применения препарата для лечения бесплодия. На данный момент не установлено зависимости между применением гонадотропинов при лечении бесплодия и повышением риска развития данных опухолей у женщин.

Специалист по работе
с регуляторными органами Раев И.В.

МЗСР РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1
ФГБУ НЦЭСМП

75636