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 № 2

Дата внесения Изменения «____» 070513 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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; - заболевания щитовидной железы,

78160

Старая редакция	Новая редакция
эндокринной системы (например, заболевания щитовидной железы, надпочечников или гипофиза); - выраженное нарушение функции печени и почек.	надпочечников или гипофиза в стадии декомпенсации; - выраженное нарушение функции печени и почек.
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.	**Применение в период беременности и грудного вскармливания** Применение препарата Пурегон® во время беременности противопоказано. В связи с тем, что клинических данных по применению препарата при беременности недостаточно, то в случае непреднамеренного введения в период 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 проникновении фоллитропина бета в грудное молоко. Маловероятно, что фоллитропин бета выделяется с грудным молоком из-за его высокой молекулярной массы. При проникновении фоллитропина бета в грудное молоко, 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.	**Способ применения и дозы** Начинать лечение препаратом Пурегон® следует под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении бесплодия.

Старая редакция	Новая редакция
Первое введение препарата Пурегон® должно 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	Первое введение препарата Пурегон® должно 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

Старая редакция	Новая редакция
повышение концентрации эстрадиола в плазме на 40-100 %.	повышение концентрации эстрадиола в 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).	Полученную таким образом ежедневную дозу затем поддерживают до достижения состояния **предовуляции**. Состояние **предовуляции** определяется по наличию доминантного фолликула диаметром не менее 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.	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 **предовуляторным**, 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	- *Индукция суперовуляции при проведении искусственного оплодотворения.* Применяют различные схемы стимуляции. В течение по

Старая редакция	Новая редакция
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 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 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.	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 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 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,	**Побочное действие** Применение препарата Пурегон® может сопровождаться развитием местных реакций,

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>которые наблюдались у 3-х из 100 пациентов, получавших лечение препаратом Пурегон®. 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).</td><td>которые наблюдались у 3-х из 100 пациенток, получавших лечение препаратом Пурегон®. Большинство из этих местных реакций являются умеренными и быстропроходящими. Генерализованные реакции гиперчувствительности встречались у 2-х из 1000 пациенток, 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).</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>Системно-органный класс</th><th>Частота</th><th>Нежелательная реакция</th></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны нервной системы</td><td>Часто</td><td>Головная боль</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Нарушения со стороны пищеварительной системы</td><td>Часто</td><td>Чувство распирания в животе; боль в животе</td></tr>
<tr><td>Нечасто</td><td>Дискомфорт в животе; запор; диарея; тошнота</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны репродуктив</td><td>Часто</td><td>СГСЯ*; боль в малом тазу</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>Системно-органный класс</th><th>Частота</th><th>Нежелательная реакция</th></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны нервной системы</td><td>Часто</td><td>Головная боль</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</td><td>Часто</td><td>Чувство распирания в животе; боль в животе</td></tr>
<tr><td>Нечасто</td><td>Дискомфорт в животе; запор; диарея; тошнота</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны репродуктив</td><td>Часто</td><td>СГЯ*; боль в малом тазу</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Старая редакция			Новая редакция		
ной системы и молочной железы			ной системы и молочной железы		
	Нечасто	Болезненность; боль в соске молочной железы и/или нагрубание молочных желез; метроррагия; киста яичника; увеличение яичника; перекрут ножки яичника; увеличение матки; влагалищные кровотечения		Нечасто	Болезненность; боль в соске молочной железы и/или нагрубание молочных желез; метроррагия; киста яичника; увеличение яичника; перекрут кисты яичника; увеличение матки; влагалищные кровотечения
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Часто	Гематома; боль; покраснение; отек; зуд	**Общие расстройства в месте введения**	Часто	Гематома; боль; покраснение; отек; зуд
	Нечасто	Эритема; крапивница; сыпь; зуд		Нечасто	Эритема; крапивница; сыпь; зуд
* - 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			* - 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			

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.	выраженный синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), 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, СГЯ может сопровождаться развитием венозной или артериальной тромбоэмболии. Кроме того, описаны самопроизвольный аборт, повышение вероятности развития многоплодной беременности и повышение вероятности **эктопической** беременности. Считается, что они связаны с **проведением** вспомогательных репродуктивных технологий или последующей беременностью.
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	**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

78160

Старая редакция	Новая редакция
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;	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 пациентки 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.	– описаны случаи перекрута кисты яичника после лечения фоллитропином бета и другими гонадотропинами. Это может быть связано с другими факторами риска, такими как СГЯ, беременность, операции на органах брюшной полости в анамнезе, случаи перекрута кисты 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 кисты 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	– у женщин, которым проводят искусственное оплодотворение (особенно ЭКО), часто имеются аномалии маточных труб, в связи с этим повышается риск развития эктопической беременности. Поэтому важно получить раннее ультразвуковое подтверждение

Старая редакция	Новая редакция
внутриматочного расположения плода;	внутриматочной локализации плодного яйца;
– 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;	– 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 применении 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	– СГЯ. 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 предусмотренной программой

Старая редакция	Новая редакция
являющейся частью контролируемой гиперстимуляции яичников в протоколе 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.	контролируемой гиперстимуляции яичников в протоколе ЭКО, применение препарата Пурегон® следует прекратить. Так же следует исключить наступление беременности и прекратить введение ХГЧ, поскольку, вдобавок ко множественной овуляции, это может вызвать СГЯ. 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 СГЯ.
– 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	– 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 СГЯ. При лечении таких женщин необходимо сопоставить вероятность успешного проведения индукции овуляции и возможный риск развития осложнений. Однако следует отметить, что беременность сама по себе

Старая редакция	Новая редакция
сопровождается повышением риска развития тромбоза. – 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.	сопровождается повышением риска развития тромбоза. – 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.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5
ФГБУ НЦЭСМП

78160