

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zivafert, 5000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka z proszkiem zawiera 5000 j.m. ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej otrzymanej z moczu ludzkiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek w fiolce: liofilizowany proszek o barwie od białej do prawie białej.

Rozpuszczalnik w ampulko-strzykawce (0,9% roztwór chlorku sodu): przezroczysty i bezbarwny roztwór

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Zivafert jest wskazany do stosowania u kobiet, u których nie występuje jajeczkowanie lub występuje rzadko (oligoowulacja), w celu wywołania owulacji i luteinizacji po stymulacji wzrostu pęcherzyków.

W przypadku stosowania technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie *in vitro*, produkt leczniczy Zivafert jest stosowany w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyków i luteinizacji, po stymulacji wzrostu pęcherzyków.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niepłodności.

#### Dawkowanie

Kobietom, u których nie występuje jajeczkowanie lub występuje rzadko należy podać jedną fiolkę (5000 j.m.) lub dwie fiołki (10 000 j.m.) produktu leczniczego Zivafert w czasie 24-48 godzin od momentu osiągnięcia optymalnej stymulacji wzrostu pęcherzyków. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek płciowy w dniu wykonania wstrzyknięcia i dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego Zivafert.

W przypadku stosowania technik wspomaganego rozrodu, takich jak zapłodnienie *in vitro*, należy podać jedną fiolkę (5000 j.m.) lub dwie fiołki (10 000 j.m.) produktu leczniczego Zivafert w czasie 24-48 godzin po ostatnim podaniu FSH lub hMG tj. gdy zostanie osiągnięta optymalna stymulacja wzrostu pęcherzyków.

## *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Zivafert jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci.

### Sposób podawania

Po dodaniu rozpuszczalnika do proszku, uzyskany roztwór należy niezwłocznie podać domięśniowo lub podskórnie. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane endokrynopatie inne niż gonadowe (np. zaburzenia tarczycy, nadnerczy lub przysadki).
- Nowotwór piersi, macicy, jajnika.
- Nieprawidłowe (inne niż menstruacyjne) krwawienie z pochwy z nieznanego przyczyny.
- Produktu leczniczego Zivafert nie należy stosować, gdy nie można uzyskać skutecznego wyniku leczenia, na przykład w przypadku pierwotnej niewydolności jajników.
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży.
- Włókniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zmiany wyników badań surowicy lub moczu

Po podaniu, produkt leczniczy Zivafert może spowodować uzyskanie nieprawidłowego wyniku immunologicznego oznaczania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w surowicy lub moczu przez okres do dziesięciu dni, potencjalnie prowadząc do fałszywie dodatniego wyniku testu ciążowego.

#### Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, zarówno uogólnione, jak i miejscowe; anafilaksję i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zivafert i zbadać inne możliwe przyczyny wystąpienia tych reakcji (patrz punkt 4.3).

#### Ciąża pozamaciczna

Ryzyko ciąży pozamacicznej jest zwiększone u kobiet nieplodnych leczonych technikami wspomaganego rozrodu. W związku z tym ważne jest wczesne potwierdzenie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym. Przed leczeniem pacjentek z powodu niewystarczającej endogennej stymulacji gonad należy przeprowadzić badanie w celu wykluczenia anatomicznych anomalii narządów płciowych lub zaburzeń endokrynologicznych innych niż gonadowe (np. zaburzenia tarczycy lub nadnerczy, cukrzyca). Pierwotną niewydolność jajników należy wykluczyć poprzez oznaczenie poziomu gonadotropin.

#### Ciąża mnoga, poród oraz ryzyko poronienia

W ciążach występujących po indukcji owulacji za pomocą gonadotropin istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia poronienia i ciąż mnogich. Ciąża mnoga, szczególnie o dużej liczbie zarodków, niesie ze sobą zwiększone ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych. Rodziców należy poinformować o ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej przed rozpoczęciem leczenia.

#### Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu może być wyższa niż po zapłodnieniu naturalnym. Uważa się, że jest to spowodowane czynnikami przyczyniającymi się do niepłodności (np. wiek matki, charakterystyka nasienia) i zwiększoną częstością występowania ciąż mnogich.

### Powikłania naczyniowe

Zgłoszono przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zarówno związane, jak i niezwiązane z zespołem hiperstymulacji jajników - ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome* - OHSS) po leczeniu gonadotropinami, w tym produktem leczniczym Zivafert. Zakrzep wewnętrzny naczyń może spowodować ograniczenie dopływu krwi do ważnych narządów lub do kończyn. U kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zakrzepicy, takimi jak zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie osobistym lub rodzinnym, znaczna otyłość lub trombofilia, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko wystąpienia żylnych lub tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. U takich kobiet należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka związanego z metodą zapłodnienia *in vitro*. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że sama ciąża również zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

### Nowotwory łagodne i złośliwe

Istnieją doniesienia o nowotworach jajników i innych nowotworach układu rozrodczego, zarówno łagodnych, jak i złośliwych, u kobiet, które przeszły wielokrotne leczenie niepłodności. Nie ustalono dotychczas wpływu gonadotropin na rozwój łagodnych i złośliwych nowotworów u niepłodnych kobiet.

### Badania laboratoryjne

Do 10 dni po podaniu produktu leczniczego Zivafert, test ciążowy może dać fałszywie pozytywny wynik.

### Zespół hiperstymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS)

OHSS jest stanem klinicznym różniącym się od niepowikłanego powiększenia jajników. Objawy podmiotowe i przedmiotowe łagodnego i umiarkowanego OHSS obejmują ból brzucha, nudności, biegunkę, łagodne do umiarkowanego powiększenie jajników oraz torbiele jajników. Ciężki OHSS może zagrażać życiu pacjentki. Do klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkiego OHSS należą duże torbiele jajników, ostry ból brzucha, wodobrzusze, wysięk opłucnowy, płyn w opłucnej, duszność, skąpomocz, nieprawidłowości hematologiczne oraz zwiększenie masy ciała. W rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany wystąpieniem zakrzepów żylnych lub tętniczych. Zgłaszano również przypadki OHSS z towarzyszącymi przemijającymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby świadczącymi o zaburzeniach czynności wątroby z obecnością zmian morfologicznych lub bez tych zmian w biopsji wątroby.

OHSS może być spowodowany przez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) oraz ciążę (endogenna hCG). Wczesne objawy OHSS występują na ogół w ciągu 10 dni po podaniu hCG i mogą być związane z nadmierną odpowiedzią jajników na stymulację gonadotropinami. Późny OHSS występuje po ponad 10 dniach od podania hCG, jako konsekwencja zmian hormonalnych zachodzących podczas ciąży. Ze względu na ryzyko wystąpienia OHSS, należy kontrolować pacjentki przez co najmniej dwa tygodnie po podaniu hCG.

Kobiety, u których stwierdza się obecność czynników ryzyka wzmożonej odpowiedzi jajników, mogą być szczególnie podatne na wystąpienie OHSS w trakcie leczenia lub po leczeniu produktem leczniczym Zivafert. W pierwszym cyklu stymulacji jajników u kobiet, u których tylko częściowo znane są czynniki ryzyka, zaleca się uważną obserwację pod kątem występowania wczesnych podmiotowych i przedmiotowych objawów OHSS.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia OHSS, przed leczeniem oraz w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków. Przydatne może być również równoczesne oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy. Stosowanie ART zwiększa ryzyko wystąpienia OHSS w postaci 18 lub więcej pęcherzyków o średnicy 11 mm lub większej. W momencie, gdy występuje 30 lub więcej pęcherzyków, zaleca się wstrzymać podawanie hCG.

Przestrzeżenie stosowania zalecanej dawki produktu leczniczego Zivafert i schematu leczenia oraz dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników jest kluczowe w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia

zespołu hiperstymulacji jajników. Jeśli dojdzie do rozwoju OHSS, należy wdrożyć standardowe i odpowiednie schematy leczenia OHSS i ich przestrzegać.

#### Skręt jajnika

Zgłoszono przypadki skrętu jajnika po leczeniu gonadotropinami, w tym również produktem Zivafert. Skręt jajnika może być związany z występowaniem innych zaburzeń, takich jak OHSS, ciąża, przebyte wcześniej operacje jamy brzusznej, skręt jajnika w wywiadzie oraz torbiel jajnika stwierdzona obecnie lub w przeszłości. Ryzyko uszkodzenia jajnika w wyniku ograniczenia dopływu krwi można zmniejszyć dzięki wczesnej diagnostyce i natychmiastowemu odprowadzeniu skrętu jajnika.

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

#### Dodatkowe informacje

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji z produktem leczniczym Zivafert. Nie zgłoszono jednak żadnych istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi.

hCG może reagować krzyżowo w teście radioimmunologicznym gonadotropin, zwłaszcza hormonu luteinizującego. Lekarz powinien powiadomić laboratorium o stosowaniu hCG, jeśli badanie stężenia gonadotropin jest wymagane.

Do 10 dni po podaniu produktu leczniczego Zivafert test ciążowy może dać fałszywie pozytywny wynik.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Produkt leczniczy Zivafert nie ma zastosowania w okresie ciąży. Dane kliniczne dotyczące ekspozycji w okresie ciąży nie są dostępne. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

#### Karmienie piersią

Produkt leczniczy Zivafert nie jest wskazany do stosowania podczas karmienia piersią. Nie ma danych dotyczących przenikania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej do mleka ludzkiego.

#### Płodność

Produkt leczniczy Zivafert jest wskazany do stosowania w leczeniu niepłodności (patrz punkt 4.1).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Zivafert nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Produkt leczniczy Zivafert może powodować reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które są zwykle łagodne i przemijające. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest OHSS, który w większości przypadków można skutecznie opanować, jeśli zostanie szybko rozpoznany i leczony (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane występujące w czasie leczenia przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (MedDRA). Częstość występowania działań

niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Często	Miejscowa reakcja nadwrażliwości
Rzadko	Uogólniona wysypka lub gorączka, uogólniona reakcja nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często	Ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka
Niezbyt często	Wodobrzusze

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Zasinienie, ból, zaczerwienienie, obrzęk lub swędzenie w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często	Zmęczenie

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często	Ból głowy
--------	-----------

#### Zaburzenia psychiczne

Często	Zmiany nastroju
Niezbyt często	Podniecenie

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często	Łagodny do umiarkowanego OHSS, ból piersi, torbiele jajników
Niezbyt często	Ciężki OHSS
Rzadko	Pęknięcie torbieli jajnika

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Wysięk opłucnowy, jako powikłanie ciężkiego OHSS
----------------	--

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
--------	------------------------

#### Badania diagnostyczne

Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała charakterystyczne dla ciężkiego OHSS
----------------	---

#### Zaburzenia naczyniowe

Rzadko	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, jako powikłanie OHSS
--------	---

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Toksyczność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej jest bardzo mała. Istnieje możliwość, że duże dawki hCG mogą prowadzić do OHSS (patrz punkt 4.4).

Leczenie w przypadku przedawkowania:

W przypadku przedawkowania kobiety powinny zostać zbadane przez lekarza w celu wykrycia objawów wskazujących na OHSS (patrz punkt 4.4). Kobiety z łagodnym lub umiarkowanym OHSS mogą wymagać monitorowania przyjmowania i wydalania płynów. Może być konieczna paracenteza płynu puchlinowego. U kobiet z ciężkim OHSS należy również monitorować przyjmowanie i wydalanie płynów, a ponadto należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową heparyną drobnocząsteczkową. Hematokryt jest użytecznym wskaźnikiem stopnia zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Należy monitorować parametry życiowe i rozważyć hospitalizację kobiet, które nie są w stanie uzyskać zadowalającej kontroli bólu lub utrzymywać odpowiedniego przyjmowania płynów z powodu nudności lub z krytycznym OHSS.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03G A01

Produkt leczniczy Zivafert zawiera ludzką gonadotropinę kosmówkową otrzymywaną z moczu kobiet w ciąży.

Produkt leczniczy Zivafert stymuluje steroidogenezę w gonadach oraz posiada biologiczny skutek działania podobny do hormonu luteinizującego (ang. *luteinizing hormone*, LH). Produkt leczniczy Zivafert promuje wytwarzanie estrogenów i progesteronu po owulacji.

W porównawczym badaniu klinicznym z udziałem 147 niepłodnych kobiet w wieku 18–39 lat z BMI od 18 do 30 kg/m<sup>2</sup>, początkowym FSH <10 mIU/mL, z regularnymi cyklami miesięczkowymi i obecnymi obydwoma jajnikami, poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników zgodnie ze standardem długiego protokołu agonisty GnRH, podanie dawki 10 000 j.m. produktu Zivafert było tak skuteczne, jak podanie 250 µg rekombinowanej hCG w wywoływaniu ostatecznego dojrzewania pęcherzyków i wczesnej luteinizacji. Liczba odzyskanych oocytów była porównywalna dla HP-hCG i r-hCG: średnia liczba wynosiła 13,3 (6,8) w grupie HP-hCG i 12,5 (5,8) w grupie r-hCG (p = 0,49) z 95% CI (-1,34, 2,77).

hCG jest pochodzenia ludzkiego i dlatego nie oczekuje się wytwarzania przeciwciał.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka produktu leczniczego Zivafert po podaniu podskórnym wykazuje dużą zmienność osobniczą. Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym 10 000 j.m. maksymalne stężenie hCG w surowicy występuje po około 16 godzinach od wstrzyknięcia. Maksymalne stężenie hCG (C<sub>max</sub>) osiąga wartość 338 ± 100 IU/L przy AUC<sub>0-t</sub> 22989 ± 4802 IUxh/L. Następnie stężenie w surowicy zmniejsza się o okres półtrwania wynoszący około 37 godzin. Po podaniu, hCG wydalane jest głównie przez nerki.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dla produktu leczniczego Zivafert.

Nie ma danych przedklinicznych istotnych dla lekarza przepisującego leczenie, które stanowiłyby dodatkowe źródło informacji w stosunku do danych już zawartych w innych punktach ChPL.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Fiolka z proszkiem: laktoza jednowodna.

Ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności. Jest to szczególnie ważne w przypadku leków stymulujących owulację (np. hMG) lub zawierających kortyzon, zwłaszcza w dużych dawkach.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po rekonstytucji.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę i ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1 opakowanie zawiera:

Proszek w fiolce z przezroczystego szkła typu I, zamkniętą korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

1 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej (pełniącym również funkcję tłoka) z nasadką z izoprenu i bromobutyłu oraz 1 igłą iniekcyjną do rekonstytucji i podania domięśniowego oraz igłą iniekcyjną do podania podskórnego. Opakowanie zbiorcze (10 +10) zawiera: 2 opakowania zawierające po 5 fiolek z proszkiem + 5 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, jak opisano powyżej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Roztwór należy przygotować tuż przed wstrzyknięciem.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Rekonstytucję produktu leczniczego należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych.

Rekonstytucję produktu leczniczego Zivafert można przeprowadzić wyłącznie za pomocą rozpuszczalnika znajdującego się w opakowaniu.

Przygotować czystą powierzchnię i umyć ręce przed rekonstytucją roztworu.

Na czystej powierzchni rozłożyć wszystkie poniższe przedmioty:

- dwa waciki nasączone alkoholem (nie dołączone do zestawu)
- jedną fiolkę zawierającą proszek produktu leczniczego Zivafert



- jeden rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce
- jedną długą igłę do rekonstytucji i wstrzyknięcia domięśniowego
- jedną cienką igłę do wstrzyknięcia podskórnego

#### Rekonstytucja roztworu do wstrzykiwań

Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań:

Zdjąć tylko nasadkę z ampułko-strzykawki, nałożyć igłę do rekonstytucji (długą igłę) na strzykawkę i sprawdzić, czy igła jest dobrze osadzona, aby uniknąć wycieku roztworu.

W przypadku wycieku roztworu należy spróbować poprawić przyłączenie igły, lekko ją obracając.

1. Zdjąć kolorową, plastikową nasadkę z fiolki zawierającej proszek produktu leczniczego Zivafert i zdezynfekować gumowy obszar wieczka wacikiem zwilżonym alkoholem.
2. Wziąć strzykawkę i powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem przez gumowy korek.
3. **NIE WSTRZĄSAĆ**, delikatnie obracać fiolkę w dłoniach, aż proszek całkowicie się rozpuści, uważając, aby nie wytworzyć piany.
4. Po rozpuszczeniu proszku (co na ogół następuje natychmiast), powoli pobrać roztwór do strzykawki.

- Pozostawiając włożoną igłę, obrócić fiolkę do góry dnem.
- Upewnić się, że końcówka igły znajduje się poniżej poziomu płynu.
- Delikatnie pociągnąć tłok, aby pobrać cały roztwór do strzykawki.
- Sprawdzić, czy odtworzony roztwór jest przejrzysty i bezbarwny.

#### Przygotowanie większych dawek

- Większą dawkę 10 000 j.m. można osiągnąć używając dwóch fiolek z proszkiem. Pod koniec powyższego kroku 4., należy pobrać odtworzoną zawartość pierwszej fiolki do strzykawki i powoli wstrzyknąć do drugiej fiolki. Powtórzyć kroki od 2. do 4. dla drugiej fiolki.
- W przypadku stosowania wielu fiolek z proszkiem ilość ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej zawartej w 1 ml odtworzonego roztworu będzie następująca:

<b>Zivafert 5000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</b>	
Liczba użytych fiolek	Całkowita ilość ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej w 1 ml roztworu
1	5000 j.m.
2	10000 j.m.

Roztwór musi być przejrzysty i bezbarwny.

Usunąć wszystkie wykorzystane przedmioty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami (po zakończeniu wstrzyknięcia wszystkie igły i puste strzykawki należy wyrzucić do odpowiedniego pojemnika).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

IBSA Farmaceutici Italia s.r.l.  
Via Martiri di Cefalonia 2  
26900 Lodi  
Włochy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**