

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PUREGON 300 I.U./0.36 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kartuş
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kartuş, 0.36 ml sulu çözeltide net toplam 300 IU rekombinant folikül stimülan hormon (FSH) dozunu içerir.

Enjeksiyonluk çözelti, 833 IU/ml sulu çözelti konsantrasyonunda, Çin hamster over (CHO) hücrelerinden genetik mühendisliği yoluyla üretilen follitropin beta etkin maddesini içerir. Bu doz ml'de 83.3 mikrogram proteine karşılık gelir (yaklaşık 10.000 IU FSH/mg proteine eşdeğer spesifik in vivo biyoaktivite).

Yardımcı maddeler:

Benzil alkol.....10 mg/mL
Sodyum sitrat.....14,7 mg/mL
Sodyum hidroksit.....pH 7.0'a kadar

Yardımcı maddelerin tüm listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Bir pen enjektörle kullanılmak üzere hazırlanmış kartuşlar içinde, enjeksiyon için berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkin Kadınlarda:

PUREGON aşağıdaki klinik durumların söz konusu olduğu kadın infertilitesinin tedavisinde endikedir:

- Klomifen sitrat tedavisine cevap vermeyen kadınlarda anovülasyon (polikistik over sendromu, PKOS, dahil olmak üzere)
- Tıbbi yardımcı üreme programlarında [(örn. *in vitro* fertilizasyon /embriyo transferi (İVF/ET), gamet intra-fallopian transfer (GİFT) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (İSSE)] çoklu foliküllerin gelişimini indüklemek amacıyla kontrollü hiperstimülasyon.

Yetişkin Erkeklerde:

Hipogonadotropik hipogonadizm nedenli spermatogenez eksikliği.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

PUREGON ile tedavi fertilité problemlerinde tecrübeli bir hekim gözetimi altında başlanmalıdır.

PUREGON'un ilk enjeksiyonu, doğrudan tıbbi gözlem altında uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pen enjektör kullanıldığında, penin ayarlanan dozu veren hassas bir alet olduğu bilinmelidir. Konvansiyonel şırınga ile karşılaştırıldığında pen ile ortalama olarak % 18 daha fazla miktarda FSH verildiği saptanmıştır. Bu durum özellikle bir tedavi döngüsü içinde konvansiyonel şırınga ve pen enjektör arasında geçiş olduğunda anlamlı olabilir. Özellikle şırıngadan pene geçilirken, çok yüksek dozlar verilmesinin engellenmesi için küçük doz ayarlamaları gerekebilir.

Kadında doz:

Overlerin dışardan verilen gonadotropinlere karşı oluşturduğu yanıt aynı kişide ve kişiden kişiye büyük değişiklikler göstermektedir. Bu da standart bir doz şemasını imkansız kılar. Uygulanan doz, overlerin yanıtına bağlı olarak hastaya göre düzenlenmelidir. Bu, folikül gelişiminin ultrasonla değerlendirilmesini gerektirir. Serum östradiol düzeylerinin eş zamanlı tespiti de yararlı olabilir.

Karşılaştırmalı klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak, üriner FSH için genel olarak kullanılan daha kısa bir tedavi dönemi boyunca PUREGON'un daha düşük bir toplam dozunun verilmesinin sadece folikül gelişimini optimize etmek için değil aynı zamanda istenmeyen over hiperstimulasyon riskinin azaltılması için de uygun olduğu kabul edilmektedir (bkz. bölüm 5.1).

PUREGON ile elde edilen klinik tecrübeler tüm endikasyonlarda üç tedavi siklusuna dayanmaktadır. İVF ile elde edilen genel tecrübeler ilk dört denemede başarı oranının genellikle sabit kaldığını, daha sonraki denemelerde ise başarı oranının gittikçe düştüğünü göstermektedir.

Anovülasyon:

Ardışık tedavi şeması önerilmektedir. Uygulamaya günlük 50 IU PUREGON ile başlanır. Bu başlangıç dozuna en az yedi gün süre ile devam edilir. Şayet overlerde cevap elde edilmezse folikül büyümesi ve/veya plazma östradiol düzeyleri yeterli farmakodinamik yanıtı gösterene kadar günlük doz kademeli olarak artırılır. Östradiol düzeylerindeki günlük artışın %40-100 olması optimal kabul edilir. Daha sonra pre-ovuluar koşullar sağlanana kadar günlük doza devam edilir. Ultrasonografide en az 18 mm çapında dominant bir folikülün görülmesi ve/veya plazma östradiol düzeylerinin 300-900 pikogram/ml'ye (1000-3000 pmol/L) ulaşması pre-ovuluar koşulların sağlandığını gösterir. Bu duruma ulaşmak için genellikle 7 ila 14 günlük tedavi yeterlidir.

Daha sonra PUREGON uygulaması kesilerek insan koryonik gonadotropini (hCG) ile ovülasyon indüklenebilir.

Yanıt veren folikül sayısı çok fazlaysa ya da östradiol düzeyleri çok hızlı artış gösteriyorsa (arka arkaya 2 veya 3 gün östradiol miktarında günlük iki kattan fazla artış var ise), günlük dozun azaltılması gerekir.

14 mm'den büyük foliküller gebeliği sağlayabildiği için 14 mm'den büyük birden fazla pre-ovuluar folikülün olması çoğul gebelik riski taşır. Bu durumda hCG verilmemeli, çoğul gebeliği önlemek için de o siklusta gebelikten kaçınılmalıdır.

Tıbbi yardımcı üreme programlarında kontrollü over hiperstimulasyonu:

Pek çok uyarıcı protokol uygulanmaktadır. Başlangıç dozu olarak en az ilk dört gün boyunca 100-225 IU önerilir. Daha sonra, over cevabına bakılarak doz hastaya göre ayarlanır. Klinik

çalışmalarda 75-375 IU arasında değişen idame dozunun 6 ile 12 gün devam edilmesi yeterli bulunmuştur, ancak bazen tedavi süresinin uzatılması gerekebilir.

PUREGON tek başına verilebildiği gibi, erken luteinizasyonu önlemek için bir GnRH agonisti veya antagonisti ile kombine edilerek de verilebilir. Bir GnRH agonisti kullanıldığında yeterli foliküller cevaba ulaşmak için daha fazla total PUREGON dozu gerekebilir.

Overlerin verdiği yanıt ultrason değerlendirmesi ile takip edilir. Serum östradiol düzeylerinin eş zamanlı tespiti de yararlı olabilir. Ultrason ile değerlendirmede 16-20 mm arasında en az üç folikül saptandığında ve iyi bir estradiol yanıtına dair kanıt olduğunda (çapı 18 mm'den büyük olan her bir folikül için (plazma düzeyleri yaklaşık 300-400 pikogram/ml (1000-1300 pmol/l), folikül olgunlaşmasının son fazı hCG verilerek indüklenir. Oosit toplama işlemi 34-35 saat sonra yapılır.

Erkeklerde doz:

Haftalık PUREGON dozu 450 IU olmalıdır. Tercihen bu doz 150 IU'lık 3 doza bölünebilir ve hCG ile birlikte kullanılabilir. PUREGON ve hCG ile tedavi en az 3-4 ay devam etmelidir, bu süreden önce spermatogenezde gelişme beklenemez. Tedavi yanıtını değerlendirmek amacı ile tedavi başlangıcından 4 ila 6 ay sonra semen analizi önerilmektedir. Eğer hasta bu tedavi süresinden sonra yanıt vermezse kombinasyon tedavisi sürdürülebilir. Güncel klinik tecrübeler spermatogenezin gerçekleşmesi için tedaviye 18 ay ya da daha uzun süre devam etmenin gerekli olabileceğini göstermektedir.

Uygulama şekli:

Kartuşlardaki enjeksiyonluk PUREGON çözelti, PUREGON Pen ile kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve subkutan yoldan uygulanmalıdır. Lipoatrofinin önlenmesi için enjeksiyon yeri değiştirilmelidir.

Doktor tarafından gerekli talimatların verilmesi koşuluyla, PUREGON'un pen ile enjeksiyonu hasta tarafından yapılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon: PUREGON'un kullanımı ile ilgili endikasyonu yoktur.

Pediyatrik popülasyon: Onaylanan endikasyonda pediyatrik popülasyonda PUREGON'un kullanımı ile ilgili endikasyonu yoktur.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

PUREGON'un kullanımı önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Erkekler ve kadınlar için

- Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye veya etkin maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Over, meme, uterus, testis, hipofiz ya da hipotalamus tümörleri.
- Primer gonadal yetmezlik

Kadınlar için ek olarak

- Tanısı konmamış vajinal kanama.

- Polikistik over sendromuna (PCOS) bağlı olmaksızın gelişen over kistleri ya da büyümüş overler.
- Gebelikle bağdaşmayan üreme organlarının malformasyonları.
- Gebelikle bağdaşmayan rahimdeki fibroid tümörler.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Antibiyotik aşırı duyarlılık reaksiyonları

- PUREGON eser miktarda streptomisin ve/veya neomisin içerebilir. Bu antibiyotikler, aşırı duyarlı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.

Tedaviye başlamadan önce infertilite tedavisi

Tedaviye başlamadan önce, çiftin infertilitesi uygun olarak değerlendirilmelidir. Hastalar özellikle hipotiroidizm, adrenokortikal yetmezlik, hiperprolaktinemi ve hipofiz veya hipotalamus tümörleri bakımından değerlendirilmeli ve uygun spesifik tedavi verilmelidir.

Kadınlarda

Over hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

OHSS komplike olmamış over büyümesinden farklı bir tıbbi durumdur. Hafif ve orta derecede OHSS'nun klinik bulgu ve semptomları karın ağrısı, bulantı, diyare, overlerde ve over kistlerinde hafif veya orta derecede büyümedir. Şiddetli OHSS yaşamı tehdit edici olabilir. Şiddetli OHSS'nun klinik bulgu ve semptomları büyük over kistleri, akut karın ağrısı, asites, plevral efüzyon, hidrotoraks, dispne, oligüri, hematolojik bozukluklar ve kilo artışıdır. Nadir olgularda, OHSS ile ilişkili olarak venöz ya da arteriyel tromboembolizm ortaya çıkabilir. OHSS ile ilişkili olarak, karaciğer biyopsisinde morfolojik değişikliklerin eşliğinde veya bu değişiklikler olmaksızın, karaciğer fonksiyonu testinde karaciğer fonksiyonunda bozulmaya işaret eden geçici anormallikler bildirilmiştir.

OHSS insan Koriyonik Gonadotropini (hCG) uygulanmasından ve gebelikten (endojen hCG) kaynaklanabilir. Erken OHSS genellikle hCG uygulamasından sonraki 10 gün içinde ortaya çıkar ve gonadotropin stimülasyonuna karşı aşırı bir over yanıtı ile ilişkili olabilir. Geç OHSS, gebelikle ilişkili hormonal değişikliklerin sonucunda, hCG uygulamasından 10 günden daha uzun bir süre sonra ortaya çıkar. OHSS gelişme riski nedeniyle hastalar hCG uygulamasından sonra en az iki hafta izlenmelidir.

Yüksek over yanıtı için bilinen risk faktörlerine sahip kadınlar PUREGON tedavisinden sonra OHSS gelişimine özellikle yatkın olabilir. Over stimülasyonunun ilk siklusu uygulanan ve risk faktörlerinin yalnızca kısmen bilindiği kadınlarda OHSS'nin erken semptom ve bulgularının yakından gözlemlenmesi önerilir.

Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT) sırasında OHSS riskini azaltmak için güncel klinik uygulamayı takip ediniz. Önerilen PUREGON dozu ve tedavi rejimine bağlı kalınması ve over yanıtının dikkatle izlenmesi OHSS riskini azaltmak açısından önemlidir. OHSS riskini izlemek için, tedaviden önce ve tedavi sırasında belli aralıklarla, folikül gelişiminin ultrasonografik değerlendirmeleri yapılmalıdır; serum östradiol düzeylerinin eş zamanlı tespiti yararlı olabilir. YÜT'de çapı 11 mm ve daha fazla olan 18 ya da daha fazla folikül nedeniyle, OHSS riski yüksektir.

OHSS gelişirse, OHSS'nin standart ve uygun tedavisi uygulanmalı ve izlenmelidir.

Çoğul gebelik

PUREGON dahil olmak üzere tüm gonadotropin tedavilerinde çoğul gebelik ve doğumlar bildirilmiştir. Özellikle yüksek sayıdaki çoğul gebelikler annede (gebelik ve doğum komplikasyonları) ve perinatal dönemde (düşük doğum oranı) istenmeyen sonuçlar açısından risk taşır. Ovülasyon indüksiyonu yapılan anovülatuvar kadınlarda, çoğul gebeliklerin riskini azaltmak amacıyla, folikül gelişiminin transvajinal ultrasonografiyle takip edilmesi siklusa devam edip edilmemesini belirlemeye yardımcı olabilir. Tedaviye başlamadan önce hastalar çoğul gebeliklerin potansiyel riskleri konusunda uyarılmalıdır.

Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT) prosedürleri uygulanan kadınlarda çoğul gebelik riski esas olarak transfer edilen embriyo sayısı ile ilişkilidir. Bir ovülasyon indüksiyon siklusunda kullanıldığında uygun FSH dozu ayarlamaları çoklu folikül gelişimini önleyecektir.

Dış gebelik

•YÜT uygulanan infertil kadınlarda ektopik gebelik insidansı artmıştır. Bu nedenle gebeliğin intrauterin olduğunun erken ultrasonografiyle doğrulanması önemlidir.

Spontan Abortus

•Yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadınlarda gebelik kaybı oranları normal popülasyona göre daha yüksektir.

Vasküler komplikasyonlar

Hem OHSS ile ilişkili hem de ayrı olarak PUREGON dahil gonadotropinlerle tedaviden sonra tromboembolik olaylar bildirilmiştir. Venöz veya arteriyel damarlardan kaynaklanan intravasküler tromboz hayati organlara veya uzuvlara kan akışının azalmasına yol açabilir. Ailesel veya kişisel öykü, ciddi obezite veya trombofili gibi, tromboembolik olaylar için genel olarak bilinen risk faktörlerine sahip kadınlarda PUREGON dahil gonadotropinler ile tedavi bu riski daha da artırabilir. Bu kadınlarda PUREGON dahil gonadotropin uygulanmasının yararları riskler ile karşılaştırılmalıdır. Bununla birlikte, gebeliğin kendisinin de yüksek tromboz riski taşıdığı akılda bulundurulmalıdır.

Konjenital Malformasyonlar

YÜT sonrası konjenital malformasyonların insidansı, spontan gebelikler ile kıyaslandığında biraz daha yüksek olabilir. Bunun, ebeveyn özelliklerindeki (örn., annenin yaşı, sperm özellikleri) farklılıklara ve çoğul gebeliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Over Torsiyonu

PUREGON dahil gonadotropinlerle tedaviden sonra over torsiyonu (yumurtalık dönmesi) bildirilmiştir. Over torsiyonu OHSS, gebelik, önceki abdominal cerrahi, geçmişte over torsiyonu öyküsü, geçmişte veya güncel olarak mevcut over kisti ve polikistik overler gibi diğer risk faktörleriyle ilişkili olabilir. Azalmış kan akışından kaynaklanan over hasarı, erken teşhis ve torsiyonun hemen düzeltilmesiyle (detorsiyon) sınırlandırılabilir.

Overdeki ve üreme sistemindeki diğer neoplazmalar

İnfertilite tedavisi için çeşitli tedavi rejimleri uygulanan kadınlarda over ve diğer üreme sistemi organlarına ait hem iyi hem de kötü huylu neoplazm raporları mevcuttur. İnfertil kadınlarda gonadotropin tedavisinin bu tümörlerin riskini artırıp artırmadığı henüz belirlenmemiştir.

Diğer Tıbbi Durumlar

PUREGON ile tedaviye başlamadan önce gebelik açısından kontrendikasyon oluşturan tıbbi

durumlar değerlendirilmelidir.

Erkeklerde

Primer Testiküler Yetmezlik

Erkeklerde yükselmiş endojen FSH düzeyleri primer testiküler yetmezliğin göstergesidir.

Bu tür hastalar PUREGON/hCG tedavisine cevap vermezler.

Yardımcı maddeler:

Benzil alkol: Bu tıbbi ürün 10 mg/mL benzil alkol içermektedir. Benzil alkol, anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

Benzil alkolün fazla miktarda alımı metabolik asidoza neden olabilir. PUREGON hamile veya emziren kadınlara ve karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalara reçete edilirken özel önlemler alınmalıdır.

Sodyum: pH seviyesinin ayarlanmasında yeteri miktarda sodyum hidroksit kullanılır.

Bu tıbbi ürün her kartuşunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klomifen sitrat ile PUREGON'un birlikte kullanımı folikül cevabını arttırabilir. Bir GnRH agonisti ile hipofizer desensitizasyon oluşturulduktan sonra yeterli folikül yanıtına ulaşmak için daha yüksek bir PUREGON dozu kullanmak gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: PUREGON'un pediyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili endikasyon olmadığından hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PUREGON gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/ yol açtığından şüphelenilmektedir.

Gebelik dönemi

Hamilelik döneminde PUREGON kullanımı endike değildir.

Hamilelik sırasında kazayla maruz kalma durumunda, klinik veriler rekombinant FSH'ın teratojenik etkisini dışlamaya yetecek ölçüde değildir. Ancak bugüne kadar malformasyona yol açan hiçbir özel etki bildirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

Follitropin betanın süte geçmesi ile ilgili klinik veya hayvan çalışmalarından herhangi bir bilgi elde edilmemiştir. Follitropin betanın yüksek molekül ağırlığından dolayı anne sütüne geçme ihtimali yoktur. Eğer follitropin beta anne sütüne geçerse, çocuğun gastrointestinal sisteminde degradasyona uğrayacaktır. Follitropin beta süt üretimini etkileyebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

PUREGON yardımcı üreme programlarında kontrollü over hiperstimülasyonu veya over indüksiyonu uygulanan kadınların tedavisinde kullanılır. Erkeklerde PUREGON

hipogonadotrofik hipogonadizmden kaynaklanan spermatogenez eksikliğinin tedavisinde kullanılır. Pozoloji ve uygulama Şekli için bkz. bölüm 4.2.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PUREGON araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir veya hiçbir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

PUREGON'un intramüsküler ya da subkutan yoldan klinik kullanımı, enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlara neden olabilir (tedavi edilen hastaların %3'). Bu lokal reaksiyonların büyük kısmı hafiftir ve geçicidir. Nadiren jeneralize aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiŐtir (follitropin beta ile tedavi edilen tüm hastaların yaklaşık %0.2'si).

Kadınların tedavisi:

Klinik çalışmalarda, follitropin beta ile tedavi edilen kadınların yaklaşık %4'nde over hiperstimulasyon sendromu (OHSS) ile ilişkili semptomlar ve belirtiler bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4.) Bu sendromla bağlantılı advers reaksiyonlar pelvik ağrı ve/veya konjesyon, karın ağrısı ve/veya distansiyon, meme Őikayetleri ve over büyümesini içerir.

AŞağıdaki tabloda klinik çalışmalarda kadınlarda follitropin beta ile bildirilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - \leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 - \leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - \leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| Sistem Organ Sınıfı | Sıklık | Advers reaksiyon |
|---|----------------|---|
| Sinir sistemi hastalıkları | Yaygın | Baş ağrısı |
| Gastrointestinal hastalıklar | Yaygın | Abdominal distansiyon Abdominal ağrı |
| | Yaygın olmayan | Abdominal rahatsızlık Kabızlık İshal Bulantı |
| reme sistemi ve meme Hastalıkları | Yaygın | OHSS Pelvik ağrı |
| | Yaygın olmayan | Meme Őikayetleri ¹ Metroraji Over kisti Over büyümesi Over torsiyonu Rahim büyümesi Vajinal hemoraji |
| Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumları | Yaygın | Enjeksiyon yeri reaksiyonu ² |
| | Yaygın olmayan | GenelleŐtirilmiŐ aşırı duyarlılık reaksiyonları ³ |

1. Hassasiyet, ağrı ve/veya engorjman ve meme baŐı ağrısını içeren meme Őikayetleri

2. Morarma, ağrı, kızarıklık, ŐiŐme ve kaŐıntıyı içeren lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları

3. Eritem, rtiker, döküntü ve kaŐıntıyı içeren jeneralize aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Ayrıca, ektopik gebelik, düşük ve çoğul gebelikler bildirilmiştir. Bunların YÜT veya sonraki gebelik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Follitropin beta hCG tedavisi nadir olarak diğer gonadotropinlerde olduğu gibi tromboembolizm ile ilişkilendirilmiştir.

Erkeklerin tedavisi:

Aşağıdaki tabloda bir klinik çalışmada erkeklerde (30 hastaya doz uygulanmış) follitropin beta ile bildirilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir; yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$).

| Sistem Organ Sınıf | Sıklık¹ | Advers reaksiyon |
|--|---------------------------|---|
| Sinir sistemi hastalıkları | Yaygın | Baş ağrısı |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Yaygın | Akne Döküntü |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | Yaygın | Epididimal kist Jinekomasti |
| Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar | Yaygın | Enjeksiyon yerinde reaksiyon ² |

1. Tek bir rapor, sıklığı %1'in üzerine çıkardığından, sadece bir kere bildirilen advers reaksiyonlar "yaygın" başlığı altında listelenmiştir.

2. Enjeksiyon yerindeki lokal reaksiyonlar sertleşme ve ağrıyı içerir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda PUREGON'un akut toksisitesi ile ilgili bir veri yoktur. Ancak hayvan çalışmalarında PUREGON ve üriner gonadotropin preparatlarının akut toksisitelerinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Çok yüksek dozda FSH, overlerin hiperstimulasyonuna neden olabilir (bakınız bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Cinsiyet hormonları ve genital sistem modülatörleri, gonadotropinler; ATC kodu: G03G A06

PUREGON rekombinant FSH içermektedir. PUREGON insan FSH alt ünite genleri ile transfekte edilen bir Çin hamster over hücre dizisinin kullanıldığı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Primer aminoasid dizilimi doğal insan FSH'ı ile aynıdır. Karbonhidrat zincir yapısında bazı küçük farklılıkların mevcut olduğu bilinmektedir.

Etki Mekanizması

FSH normal folikül büyümesinde ve olgunlaşmasında ve gonadal steroid üretiminde vazgeçilmezdir. Kadınlarda FSH düzeyi folikül gelişiminin başlangıcı ve süresi için kritik olup

olgunlaşan foliküllerin sayısı ve zamanlaması da FSH'a bağlıdır. Bu nedenle PUREGON gonadal fonksiyonu bozulmuş olan seçilmiş hastalarda folikül gelişimini ve steroid üretimini uyarmak için kullanılabilir. Ayrıca tıbbi yardımcı üreme programlarında birden fazla folikül gelişimini uyarmak için de PUREGON kullanılabilir (örn. in vitro fertilizasyon/embriyo transferi [(İVF/ET), gamet intra-fallopian transfer (GİFT) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (İSSE)]. PUREGON ile tedavi sonrasında folikül olgunlaşmasının son fazının uyarılması, mayoz bölünmenin sürmesi ve folikül rüptürünü indüklemek amacıyla genellikle hCG uygulanır.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

Bir yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) programına katılan kadınlarda kontrollü over stimülasyonu ve ovülasyon indüksiyonu için rekFSH (follitropin beta) ile üriner FSH'nin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda (bkz. aşağıda Tablo 1 ve 2), PUREGON folikül olgunlaşmasını tetiklemek için gereken daha düşük toplam doz ve daha kısa tedavi süresi bakımından üriner FSH'den daha güçlü bulunmuştur.

Kontrollü over stimülasyonunda, PUREGON üriner FSH'ye kıyasla daha düşük toplam dozda ve daha kısa tedavi süresinde toplanan oositlerin sayısında artışla sonuçlanmıştır.

Tablo 1: Çalışma 37608'in sonuçları (kontrollü over stimülasyonunda PUREGON'un güvenliliğini ve etkililiğini üriner FSH ile karşılaştıran randomize, grup karşılaştırmalı klinik çalışma).

| | PUREGON (n = 546) | üriner-FSH (n = 361) |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|
| Elde edilen oositlerin ortalama sayısı | 10,84* | 8,95 |
| Ortalama toplam doz (75 IU ampullerin sayısı) | 28,5* | 31,8 |
| FSH stimülasyonunun ortalama süresi (gün) | 10,7* | 11,3 |

* İki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Ovülasyon indüksiyonunda, PUREGON üriner FSH'ye kıyasla daha düşük medyan toplam doz ve daha kısa medyan tedavi süresiyle sonuçlanmıştır.

Tablo 2: Çalışma 37609'un sonuçları (ovülasyon indüksiyonunda PUREGON'un güvenliliğini ve etkililiğini üriner FSH ile karşılaştıran randomize, grup karşılaştırmalı klinik çalışma).

| | | PUREGON (n = 105) | üriner-FSH (n = 66) |
|------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Foliküllerin ortalama sayısı | ≥ 12 mm | 3,6* | 2,6 |
| | ≥ 15 mm | 2,0 | 1,7 |
| | ≥ 18 mm | 1,1 | 0,9 |

| | | |
|---|-------|-------|
| Medyan toplam doz (IU) ^a | 750* | 1,035 |
| Medyan tedavi süresi (gün) ^a | 10,0* | 13,0 |

* İki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

^a Ovülasyon indüksiyonu yapılan kadınlarla sınırlandırılmıştır (PUREGON, n = 76; u-FSH, n = 42).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

PUREGON'un subkutan uygulanmasından yaklaşık 12 saat sonra maksimum FSH konsantrasyonuna ulaşılır. Enjeksiyon yerinden devamlı salınım ve eliminasyon yarılanma süresinin yaklaşık 40 saat olması (12-70 saat arası) nedeniyle FSH düzeyleri 24-48 saat boyunca yüksek kalır. Eliminasyon yarı zamanının nispeten uzun olması sayesinde aynı dozun tekrarlı uygulanmasıyla plazma FSH konsantrasyonları tek doz sonrasına oranla yaklaşık 1.5-2.5 kat daha yükseğe ulaşabilir. Bu artış ile terapötik FSH konsantrasyonlarına ulaşılabilir. PUREGON'un intramusküler ve subkutan uygulaması arasında önemli farmakokinetik farklılıklar bulunmamaktadır. Her ikisinin de mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 77'dir.

Dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon:

Rekombinant FSH, biyokimyasal olarak insan üriner FSH'a çok benzer olup aynı şekilde dağılır, metabolize edilir ve atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda uygulanan tek doz PUREGON toksikolojik yönden anlamlı etkilere yol açmamıştır. Tekrarlanan doz çalışmalarında sıçanlarda (2 hafta) ve köpeklerde (13 hafta) maksimum insan dozunun 100 katı kadar PUREGON kullanımı toksikolojik yönden anlamlı etkilere yol açmamıştır. PUREGON, Ames testinde ya da insan lenfositleriyle yapılan in vitro kromozom aberasyon testinde mutajenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

PUREGON enjeksiyonluk çözelti içeriği; sükröz, sodyum sitrat, L-metiyonin, polisorbitat 20, benzil alkol ve enjeksiyonluk su içerir. pH sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit ile ayarlanmış olabilir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının olmaması nedeniyle, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Kartuşun iç kauçuk kapağı iğneyle bir kez delindikten sonra ürün en fazla 28 gün saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Eczacı tarafından saklama koşulu

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C), dondurmuyunuz.

Hasta tarafından saklama koşulu

İki şekilde olabilir:

1. Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C), dondurmayınız.
2. Hastalar açısından kolaylık için PUREGON hasta tarafından 25°C de veya 25°C nin altında, bir defaya mahsus maksimum 3 ay saklanabilir. Kartuşları ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürün ilk kez açıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PUREGON enjeksiyon için çözelti kutuları, 1 adet PUREGON kartuş ve PUREGON pen ile birlikte kullanılmak üzere 6 adet iğneden oluşur. Kartuşlar, gri kauçuk piston ve kauçuk içli alüminyum crimp-cap'lı (bir ucu açık, diğer ucu ise kauçuk içi ortaya çıkarmak için kesik olan ince silindirik kapsülden oluşan sıkıştırılmalı kapak) renksiz hidrolitik camdan (tip 1) oluşmuştur.

Kartuşlar 0.480 ml sulu çözeltide minimum 400 IU FSH aktivitesi içerir; bu, 300 IU net toplam doz için yeterlidir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çözelti içinde parçacıklar varsa ya da çözelti berrak değilse ilaç kullanılmamalıdır.

PUREGON kartuş, Enjeksiyon için Çözelti, PUREGON Pen ile kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Peni kullanma talimatları dikkatle uygulanmalıdır.

Enjeksiyon öncesi hava kabarcıkları kartuşdan uzaklaştırılmalıdır (bkz. peni kullanma talimatları). Boş kartuşlar tekrar doldurulmalıdır.

PUREGON kartuşlar, kartuş içinde başka ilaçla karıştırılmak üzere hazırlanmamıştır. Enjeksiyonun hemen ardından kullanılan iğneler atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

114/40

9. İLK RUHSAT/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.08.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ