

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CETROTIDE 0.25 mg enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Herbir flakon 0.25 mg setroreliks içerir. Beraberinde verilen çözücü ile sulandırdıktan sonra, herbir ml çözelti 0.25 mg setroreliks içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.
Tozun görünümü: beyaz liyofilizat
Çözücünün görünümü: berrak ve renksiz çözelti

Sulandırılmış çözeltinin pH'sı 4.0-6.0'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kontrollü ovaryen stimülasyonu takiben, oosit toplanması ve yardımla üreme teknolojileri uygulanan hastalarda prematüre ovulasyonun engellenmesi için kullanılır.

Klinik çalışmalarda CETROTIDE insan menopozal gonadotropin (HMG) ile birlikte kullanılmıştır, ancak, sınırlı sayıda olmakla beraber rekombinant folikül uyarıcı hormonla (FSH) birlikte kullanıldığında da benzer etki gözlenmiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

CETROTIDE yalnız bu alanda deneyimli uzmanlar tarafından reçete edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

İlk CETROTIDE uygulaması bir hekimin gözetimi altında ve olası alerjik/psödo-alerjik reaksiyonların tedavisinin mevcut olduğu şartlar altında yapılmalıdır. Ardından yapılacak olan enjeksiyonlar, hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonlarını gösteren semptomlar ve belirtiler konusunda bilgilendirilmesi ve bu olayların acil tıbbi girişim gerektireceğini anlamış olması durumunda, kendi kendisine uygulanabilir.

Uygulama şekli

Bir flakon içeriği (0.25 mg setroreliks) sabah ya da akşam olmak üzere 24 saat aralıklarla, günde bir defa uygulanır. İlk uygulamayı takiben, enjeksiyona alerjik/psödo-alerjik reaksiyonu olmadığından emin olmak için hastanın 30 dakika tıbbi gözetim altında tutulması tavsiye olunur.

CETROTIDE alt karın duvarına subkutan olarak enjekte edilir.

Ürünün hızlı emilimini kolaylaştırmak için, ürün yavaş hızda enjekte edilerek enjeksiyon yeri reaksiyonları azaltılabilir.

Sabah uygulaması: CETROTIDE ile tedaviye over stimülasyonunun 5. veya 6. gününde (over stimülasyonu başladıktan 96 ila 120 saat sonra) üriner veya rekombinant gonadotropin ile birlikte başlanmalı ve ovülasyonun indüksiyon günü dahil gonadotropin tedavisi boyunca devam edilmelidir.

Akşam uygulaması: CETROTIDE ile tedaviye over stimülasyonunun 5. gününde (over stimülasyonu başladıktan 96 ila 108 saat sonra) üriner veya rekombinant gonadotropin ile birlikte başlanmalı ve ovülasyonun indüksiyon gününden bir gece öncesine kadar gonadotropin tedavisi boyunca devam edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Orta derecede veya şiddetli renal ve hepatik yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda uygulanmaz.

Geriatrik popülasyon

Menopoz sonrasında uygulanmaz.

Hazırlama talimatı için, bölüm 6.6'ya bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya gonadotropin salıverici hormonun (GnRH) yapısal analoglarından herhangi birine, ekstrinsik peptid hormonlara veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik ve laktasyon.
- Menopoz sonrası kadınlar.
- Orta derecede veya şiddetli renal ve hepatik yetmezliği olan hastalar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hikayesinde alerjik eğilim bilinen veya aktif alerjik durum belirtileri olan kadınlarda özel önlem alınmalıdır. CETROTIDE ile tedavi aşırı alerjik durumdaki kadınlara tavsiye edilmez.

Over stimülasyonu sırasında veya onu takip eden günlerde ovaryen hiperstimülasyon sendromu görülebilir. Bu olay gonadotropinlerle stimülasyon prosedürünün bir riski olarak değerlendirilmelidir.

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu semptomatik olarak tedavi edilmelidir, örn. istirahat, intravenöz elektrolitler/ kolloidler ve heparin tedavisi.

Luteal faz desteği üreme sağlığı merkezlerinin kendi protokollerine göre yapılmalıdır.

Tekrarlanan bir over stimülasyon prosedürü sırasında CETROTIDE uygulaması ile ilgili henüz sınırlı bir deneyim vardır. Bu nedenle tekrarlayan sikluslarda CETROTIDE sadece dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro incelemeler, sitokrom P₄₅₀ ile metabolize edilmiş veya bazı diğer yollar ile glukuronize veya konjuge edilmiş ilaçlarla etkileşiminin olası olmadığını göstermiştir. Ancak, yaygın olarak kullanılan tıbbi ürünler, gonadotropinler ya da histamin salıverilmesini indükleyen ilaçlar ile ilaç etkileşim bulgusu olmamasına rağmen, etkileşim olasılığı tamamen gözardı edilemez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelikte kullanım kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar:

CETROTIDE gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi:

CETROTIDE gebelik döneminde kontrendikedir (Bakınız kısım 4.3).

Laktasyon dönemi

Setrorelis'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

CETROTIDE emzirme döneminde kontrendikedir (Bakınız kısım 4.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

CETROTIDE hastaların araç ve makine kullanımını etkilemez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı ve şişme gibi lokal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar genellikle hafif yoğunlukta ve geçicidir. 0.25 mg setrorelis'in çoklu enjeksiyonlarını takiben, klinik çalışmalarda rapor edilen sıklık %9.4'dür.

Zaman zaman stimülasyon prosedürünün gerçek riski olarak, hafif-orta şiddette ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) görülebilir. Ciddi OHSS yaygın olmayan oranda kalır.

Nadiren anafilaktoid reaksiyonlar dahil aşırı hassasiyet reaksiyonları rapor edilmiştir.

İstenmeyen etkiler herbir sıklık grubu içinde, azalan ciddiyetine göre sunulmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sistemik allerjik/psödo allerjik reaksiyonlar, hayatı tehdit edebilecek anafilaksi dahil.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulantı

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın: Stimülasyon prosedürünün riski olarak, hafif-orta şiddette ovaryen hiperstimülasyon sendromu (WHO derece I ya da II) görülebilir (Bakınız kısım 4.4).

Yaygın olmayan: Ciddi ovaryen hiperstimülasyon sendromu (WHO derece III)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Enjeksiyon yerinde eritem, kaşınma ve şişme gibi lokal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar genellikle hafif yoğunlukta ve geçicidir. 0.25 mg setrorelis'in çoklu enjeksiyonlarını takiben, klinik çalışmalarda rapor edilen sıklık %9.4 dür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı, etki süresinin uzaması ile sonuçlanabilir, ancak akut toksik etkilerin gelişme olasılığı bulunmamaktadır.

Kemiricilerde yapılmış akut toksisite çalışmalarında, farmakolojik olarak etkili subkutan dozun 200 katından yüksek setrorelis dozlarının periton içine uygulanmasından sonra spesifik olmayan toksik semptomlar gözlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: anti-gonadotropin-salıverici hormonlar, ATC kodu: H01CC02

Setrorelis, luteinizan hormonu salgılatan hormonun (LHRH) antagonistidir. LHRH hipofiz hücrelerinin membranlarında bulunan reseptörlere bağlanır. Setrorelis, endojen LHRH'ın bu reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak engeller. Bu etki tarzıyla, setrorelis gonadotropinlerin (LH ve FSH) sekresyonunu baskılar.

Setroreliks hipofiz bezinden LH ve FSH'nin sekresyonunu doza bağımlı olarak inhibe eder. Baskılanma hemen görülür ve başlangıçta stimüle edici bir etki görülmeden tedavi sürdüğü sürece de devam eder.

Kadınlarda setroreliks LH pikini ve bunun sonucu olarak da ovülasyonu geciktirir. Over stimülasyonu uygulanan kadınlarda, setroreliks'in etki süresi doza bağımlıdır. Tek bir 3 mg setroreliks dozundan sonra etkinin en az 4 gün devam ettiği tespit edilmiştir. 4. günde baskılama yaklaşık % 70'dir. Her 24 saatte bir 0.25 mg doz ile tekrarlanan enjeksiyonlarla setroreliks'in etkisi devam ettirilir.

Setroreliks'in hormonal antagonistik etkisi tedavinin bitiminde tamamıyla geri dönüşlüdür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: CETROTIDE subkutan enjeksiyonu takiben hızla emilir, maksimal plazma konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır. CETROTIDE'in sağlıklı kadınlara subkutan uygulamasını takiben bağıl biyoyararlanımı %85'dir.

Dağılım: CETROTIDE'in 3 mg tek intravenöz dozu takiben dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır. İnsan plazmasına *in vitro* protein bağlanma %86'dır.

Foliküler sıvı ve plazmadaki CETROTIDE konsantrasyonları, kontrollü over stimülasyonu altındaki hastalarda oosit toplandığı gün benzerdir. CETROTIDE 0.25 mg ve 3 mg'ın subkutan uygulamasını takiben, setroreliks'in plazma konsantrasyonları embriyo transferi ve oosit toplandığı gün miktar alt limit diziliminde ya da altında bulunmuştur.

Metabolizma: Kadınlara ve erkeklere 10 mg CETROTIDE'in subkutan uygulanması sonrası, 24 saat boyunca CETROTIDE ve (1-9), (1-7), (1-6) ve (1-4) peptidlerin küçük miktarları safraya geçmektedir.

In-vitro çalışmalarda, CETROTIDE faz I- ve faz-II metabolizmasına karşı dayanıklı bulunmuştur. CETROTIDE peptidazlar tarafından dönüştürülür ve (1-4) peptid predominant metabolit'dir.

Atılım: 10 mg setroreliks'in erkek ve kadınlara subkutan enjeksiyonunu takiben, setroreliks yalnızca idrarda değişmemiş olarak bulunur. 24 saatte, safra salgısında, setroreliks ve az miktarlarda (1-9), (1-7), (1-6) ve (1-4) peptidler bulunmuştur. Doz'un %2-4'ü idrarda değişmeden setroreliks olarak atılırken, %5-10'u safra ile setroreliks ve dört metabolit halinde elimine olur. Bu nedenle, 24 saat içerisinde toplam dozun ancak %7-14'ü idrar ve safrada değişmemiş setroreliks ve metabolitleri olarak bulunmuştur. Dozun kalan kısmının durumu, daha uzun süreli safra ve idrar örneği toplamadığı için gösterilememiştir.

Özel gruplar: Farmakokinetik araştırmalar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde ya da yaşlılarda ya da çocuklarda yapılmamıştır.

Farklı hızlarda farmakokinetik farklılıklar tayin edilmemiştir.

CETROTIDE için farmakokinetik parametrelerde sağlıklı kişiler ve kontrollü over stimülasyonu altındaki hastalar arasında farklılık bulguları yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde akut, subakut ve kronik toksisite çalışmalarında setroreliks'in subkutan uygulanmasından sonra hedef organlarda toksisite gözlenmemiştir. İnsanlarda klinik kullanım için amaçlanandan bariz olarak daha yüksek dozlarda köpeklere intravenöz, intraarteriyel ve paravenöz enjeksiyonlardan sonra ilaca bağlı lokal iritasyon veya uyuşmazlık kaydedilmemiştir.

Setroreliks, gen ve kromozom mutasyon tayinlerinde herhangi bir mutajenik veya klastojenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Mannitol

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, kısım 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf-ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

Çözelti hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında ve kutusunda saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpa ile kapalı Tip I cam flakonlarda 1'lik yada 7'lik ambalajlarda mevcuttur.

Her bir ambalaj ilave olarak aşağıdaki malzemeleri içerir:

1 (ya da 7) kullanıma hazır şırınga (kauçuk tıpa ile kapalı Tip I cam kartuş), parenteral kullanım için 1 ml çözücü içerir.

1 enjeksiyon iğnesi (20 gauge)

1 hipodermik enjeksiyon iğnesi (27 gauge)

2 adet alkol emdirilmiş pamuk

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

CETROTIDE yalnızca birlikte verilmiş olan çözücü ile hazırlanmalıdır ve yavaşça dairesel hareketlerle karıştırılmalıdır. Hızla sallayarak kabarcıklar oluşmasına yol açılmamalıdır.

Hazırlanan çözelti partikülsüz ve berrak olmalıdır. Çözelti berrak değilse veya partiküller içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Flakonun tüm içeriğini çekiniz. Bu hastaya en az 0.23 mg setroreliks doz verilmesini sağlar.

Çözelti hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Kayışdağı Cad. Karaman Çiftliği Yolu
Kar Plaza, No.45 Kat: 7
34752 İçerenköy-İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

114/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22/09/2003

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-