

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENOPUR 1200 IU multi doz için SC enjeksiyonluk çözelti tozu içeren flakon ve kullanıma hazır enjektörde çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir toz flakonu, 1200 IU folikül stimülan hormon (FSH) ve 1200 IU luteinizan hormon (LH) aktivitesine sahip, ileri derecede saflaştırılmış menotropin (insan menopozal gonadotropini, HMG) içerir. Sulandırıldıktan sonra 1 ml çözelti 600 IU ileri derecede saflaştırılmış menotropin içerir.

MENOPUR içinde post-menopozal kadın idrarında doğal olarak bulunan bir hormon olan insan koriyonik gonadotropini (hCG) mevcuttur ve LH (luteinizan hormon) aktivitesine katkıda bulunur.

Menotropin menopoz sonrası kadınların idrarından elde edilir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat dibazik heptahidrat	0.268 mg
0.5 M çözelti olarak sodyum fosfat dibazik heptahidrat	pH ayarı için yeterli miktar

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Tozun görünüşü: Beyaz ile beyazımsı liyofilize kek

Çözücünün görünüşü: Berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MENOPUR kadınlarda aşağıdaki klinik durumlarda, infertilite tedavisinde endikedir:

- Klomifen sitrat tedavisine yanıtız olan kadınlarda polikistik over hastalığı (PCOS) dahil, anovülasyon,
- Yardımla üreme teknikleri (ART), örn. in vitro fertilizasyon/embriyo transferi (IVF), gamet intra-fallopian transfer (GIFT) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için çok sayıda folikül büyümesini uyarma amaçlı kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu,
- Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda folikül gelişiminin stimülasyonu.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MENOPUR tedavisi, fertilitte sorunlarının tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Overlerin ekzojen gonadotropinlere verdikleri yanıtta büyük ölçüde bireyler arası değişiklik söz konusudur. Bu durumda, standart bir doz uygulama şeması oluşturmak olanaksızdır. Dozaj bu nedenle, overlerin verdiği yanıt temelinde bireysel olarak uyarlanmalıdır. MENOPUR tek başına ya da bir gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonisti veya antagonisti ile birlikte verilebilir. Dozaj ve tedavi süresine yönelik tavsiyeler, uygulanan gerçek tedavi protokolüne bağlı olarak değişebilir.

Anovülasyonlu kadınlar (PCOS dahil)

MENOPUR tedavisinin amacı tek bir Graaf (olgunlaşmış folikül) folikülünün gelişmesini ve insan koriyonik gonadotropini (hCG) uygulamasından sonra oositin serbestleşmesini sağlamaktır.

MENOPUR tedavisi menstrüel siklusun ilk 7 günü içinde başlatılmalıdır. Başlangıçta önerilen MENOPUR dozu günlük 75 – 150 IU'dur ve bu doza en az 7 gün süreyle devam edilmelidir. Bundan sonraki dozlar, klinik izleme sonuçlarına bağlı olarak (sadece over ultrasonu ya da birlikte östradiol düzeyleri ölçümü), alınan bireysel hasta yanıtı doğrultusunda uyarlanmalıdır. Doz uyarlamaları her 7 günde birden daha sık yapılmamalıdır. Önerilen doz artışı, her defasında 37,5 IU'dur ve 75 IU'yu aşmamalıdır. Maksimum günlük doz 225 IU'dan daha yüksek olmamalıdır. Eğer hasta 4 haftalık tedaviyle yeterli yanıt vermede başarısız olmuşsa, o sıklustan vazgeçilmelidir ve hastada, vazgeçilen sıklusta olduğundan daha yüksek bir başlangıç dozuyla yeni bir tedaviye başlanmalıdır.

Optimal bir yanıt alındığında, son MENOPUR enjeksiyonundan 1 gün sonra bir kez 5,000 IU ile 10,000 IU hCG verilmelidir. Hastaya hCG enjeksiyon günü ve ertesi gün koitusa girmesi önerilir. Buna alternatif olarak, intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanabilir. Eğer MENOPUR ile aşırı bir yanıt alınmış ise tedavi sonlandırılmalı, hCG enjeksiyonu yapılmamalı (bkz. Bölüm 4.4) ve hasta bir sonraki menstrüasyon kanaması başlayana kadar kontrasepsiyon yöntemi uygulamalı veya koitustan uzak durmalıdır.

Yardımla üreme teknikleri (ART) için çok sayıda folikül büyümesini uyarma amaçlı kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu

GnRH agonistiyle downregülasyon uygulanan protokolde, MENOPUR tedavisi, agonist tedavisi başladıktan yaklaşık 2 hafta sonra başlatılmalıdır. GnRH antagonistiyle downregülasyon uygulanan protokolde, MENOPUR tedavisi, menstrüel siklusun 2 ya da 3. günü başlatılmalıdır.

Tavsiye edilen MENOPUR başlangıç dozu, tedavinin en az ilk beş günü için, günde 150 – 225 IU'dur. Bundan sonraki dozlar, klinik izleme sonuçlarına bağlı olarak (sadece over ultrasonu ya da birlikte östradiol düzeyleri ölçümü), alınan bireysel hasta yanıtı doğrultusunda uyarlanmalı ve doz artışları, uyarlama başına 150 IU'dan daha yüksek olmamalıdır. Günlük verilen maksimum doz günde 450 IU'yu aşmamalıdır ve pek çok vakada 20 günü aşan dozaj tavsiye edilmemektedir.

Yeterli sayıda folikül uygun büyüklüklere ulaştığında, oosit toplama hazırlığı amacıyla son foliküler olgunlaşmayı indüklemek için, en fazla 10,000 IU olmak üzere tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastalar hCG uygulamasından sonra en az 2 hafta yakından izlenmelidir. Eğer MENOPUR ile aşırı bir yanıt alınmış ise tedavi sonlandırılmalı, hCG enjeksiyonu yapılmamalı (bkz. Bölüm 4.4) ve hasta bir sonraki menstrüasyon kanaması başlayana kadar bariyer kontrasepsiyon yöntemi uygulamalı veya koitustan uzak durmalıdır.

Uygulama şekli:

MENOPUR 1200 IU, kutusunda sunulan çözücü ile sulandırılarak hazırlandıktan sonra subkütan (S.C.) yoldan enjekte edilerek uygulanır. Toz kullanımdan önce sulandırılmalıdır. Sulandırılan çözelti çoklu kullanım için olup 28 güne kadar kullanılabilir.

Çalkalamadan kaçınılmalıdır. Çözelti partikül içeriyorsa ya da berrak değilse kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Renal ve böbrek yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: MENOPUR'un çocuklarla ilgili kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda kullanımı önerilmemektedir.

Kullanım için hazırlama

Ambalajdaki çözücü ile sulandırıldıktan sonra, sunulan enjektör S.C. uygulamaya yönelik olduğundan MENOPUR 1200 IU subkutan enjeksiyon içindir.

Toz kullanmadan önce sulandırılmalıdır. Sulandırılan çözelti çoklu enjeksiyon sağlar ve 28 güne kadar kullanılabilir.

MENOPUR yalnızca ambalaj içinde bulunan çözücü ile sulandırılarak hazırlanmalıdır.

Sulandırma iğnesi kullanıma hazır dolu enjektöre takılır. Çözücünün tamamı toz içeren flakona aktarılır. Toz hızla çözünerek berrak bir çözelti oluşturmalıdır. Eğer olmazsa, berrak hale gelinceye kadar, flakon hafif hareketlerle döndürülür. Çalkalamadan kaçınılmalıdır.

Sabit iğneli tek kullanımlık uygulama enjektörleri 37,5 – 600 IU FSH/LH birimi arasında derecelendirilmiştir. Reçete edilen doza uygun olarak, enjeksiyon için sulandırılmış çözelti flakondan uygulama enjektörüne çekilir ve doz hemen uygulanır.

Sulandırılmış çözeltinin her mL'si 600 IU FSH ve LH içerir.

Sulandırılmış her 1200 IU MENOPUR flakonu yalnızca bir hastada kullanılmalıdır.

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti, eğer partikül içeriyorsa ya da berrak değilse enjekte edilmemelidir.

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal lokal gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

MENOPUR kadınlarda aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Hipofiz bezi ya da hipotalamus tümörleri
- Over, uterus ya da meme kanseri
- Gebelik ve laktasyon
- Etiyolojisi bilinmeyen jinekolojik kanama
- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Over kistleri ya da polikistik over hastalığı dışında bir nedenden dolayı büyümüş overler

Aşağıdaki durumlarda tedavi sonucunun olumlu olması beklenmemektedir ve bu nedenle MENOPUR uygulanmamalıdır:

- Primer over yetmezliği
- Cinsel organlarda gebelik ile bağdaşmayan malformasyonlar
- Uterusta gebelik ile bağdaşmayan fibroid tümör

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MENOPUR, hafiften şiddetliye kadar yan etkilere yol açabilen güçlü bir gonadotropik maddedir ve yalnızca infertilite sorunları ve bunların tedavilerini oldukça iyi bilen hekimler tarafından kullanılmalıdır.

Gonadotropin tedavisi, doktorların ve yardımcı sağlık personelinin belirli bir zaman ayırmalarını, ve over yanıtının ultrason ya da tercihen ultrason ve serum östradiol düzeyleri ölçümü kombinasyonu ile düzenli bir şekilde izlenmesi için doktor vizitlerini gerektirir. Menotropin uygulamasına alınan yanıtta önemli ölçüde hastalar arası değişiklik söz konusudur ve bazı hastalarda istenilen yanıt alınmaz. Tedavinin amacına yönelik, etkili olan en düşük doz kullanılmalıdır.

İlk MENOPUR enjeksiyonu, doğrudan tıbbi denetim altında uygulanmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce, çiftin infertilite sorunu gereğince değerlendirilmeli ve gebelik için varsayılabilecek kontrendikasyonlar incelenmelidir. Özellikle de, hastalar hipotiroidizm, adrenokortikal yetmezlik, hiperprolaktinemi ve hipofizer ya da hipotalamik tümörler yönüyle değerlendirilmeli ve gerekli spesifik tedavi uygulanmalıdır.

Gerek anovulatuvar infertilite tedavisi, gerekse ART prosedürleri kapsamında foliküler büyümenin uyarılması işlemi uygulanan hastalarda, overlerde büyüme ya da hiperstimülasyon gelişebilir. Tavsiye edilen MENOPUR dozajı ve uygulama rejimine sadık kalınması ve tedavinin özenli bir şekilde izlenmesi, bu türlü olayların insidansını en aza indirecektir. Folikül büyümesi ve olgunlaşması indekslerinin derhal yorumlanabilmesi, ilgili testlerin yorumlanmasında deneyimli bir doktor gerektirir.

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

OHSS komplike olmayan over büyümesinden ayrı, farklı bir tıbbi olaydır. OHSS kendisini artan şiddet derecelerinde gösterebilen bir sendromdur. Belirgin over büyümesi, yüksek serum seks steroidleri ve vasküler permeabilite artışından oluşur. Permeabilite artışı, periton, plevra ve ender olarak perikard boşluklarında sıvı birikimiyle sonuçlanabilir.

Şiddetli OHSS olgularında şu semptomlar gözlemlenebilir; abdominal ağrı, abdominal distansiyon, overlerde ileri derecede büyüme, kilo alma, dispne, oligüri ve bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar. Klinik değerlendirmede hipovolemi, hemokonsantrasyon, elektrolit dengesizlikleri, asit, hemoperiton, plevral efüzyon, hidrotoraks, akut pulmoner distres ve tromboembolik olaylar açığa çıkabilir.

Gonadotropin tedavisine karşı alınan aşırı over yanıtı, ovülasyonu tetiklemek üzere hCG uygulanmadığı sürece, ender olarak OHSS'ye yol açar. Bu nedenle ovaryan hiperstimülasyonu durumunda, hCG uygulamasını durdurmak ve hastaya en az 4 gün süreyle koitustan kaçınmasını ya da bariyer yöntemlerini kullanmasını tavsiye etmek akılcı bir yaklaşım olacaktır. OHSS hızla ilerleyebilir (24 saat ile birkaç gün içerisinde) ve ciddi bir tıbbi olay haline gelebilir, bu nedenle hastalar hCG uygulamasından sonra en az iki hafta süreyle izlenmelidir.

Tavsiye edilen MENOPUR dozajına, uygulama rejimine bağlı kalınması ve tedavinin özenle izlenmesi, ovaryan hiperstimülasyonu ve çoğul gebelik insidanslarını en aza indirecektir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). ART'de ovülasyondan önce bütün foliküllerin aspire edilmesi, hiperstimülasyon oluşumunu azaltabilir.

Gebelik gelişmesi durumunda OHSS daha şiddetli olabilir ve daha uzun sürebilir. OHSS en büyük sıklıkla hormon tedavisi bittikten sonra ortaya çıkar ve en yüksek şiddetine tedaviyi izleyen yedi ile on gün civarında ulaşır. OHSS sıklıkla, menstrüasyonun başlamasıyla spontan olarak geriler.

Şiddetli OHSS ortaya çıkarsa, eğer halen devam ediyorsa gonadotropin tedavisi durdurulmalı ve hasta hospitalize edilerek spesifik OHSS tedavisi başlatılmalıdır.

Bu sendrom polikistik over hastalarında daha yüksek bir insidanda ortaya çıkmaktadır.

Çoğul gebelik

Çoğul gebelik, özellikle de yüksek sayılarda olanları, yüksek bir maternal ve perinatal risk taşır. Gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu yapılan kadınlarda çoğul gebelik insidansı, doğal konsepsiyona kıyasla yüksektir. Çoğul konsepsiyonların büyük bir kısmı ikizdir. Çoğul gebelik riskini en aza indirmek için, over yanıtının dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

ART prosedürlerinin uygulandığı kadınlarda çoğul gebelik riski esas olarak, yerleştirilen embriyo sayısına, bunların kalitesine ve hastanın yaşına bağlıdır.

Hastalara tedaviye başlamadan önce çoğul doğum riski potansiyeli anlatılmalıdır.

Gebelik kaybı

Erken dönemde düşük ya da abortus sonucunda gebelik kaybı insidansı, normal popülasyona göre, ART prosedürleri için folikül büyümesi stimüle edilen hastalarda daha yüksektir.

Dış gebelik

Öyküsünde tübal hastalığı olan kadınlar, gebelik spontan konsepsiyon yoluyla ya da fertilité tedavisiyle elde edilmiş olsun, ektopik gebelik riski taşırlar. IVF'ten sonra dış gebelik prevalansının %2 ile %5 olduğu bildirilirken, genel popülasyonda %1 ile %1.5 olduğu bildirilmektedir.

Üreme sistemi neoplazmaları

İnfertilite tedavisi için çok ilaçlı rejimlerin uygulandığı kadınlarda, overler ya da üreme sisteminin başka organlarında hem benign hem de malign neoplaziler bildirilmiştir. İnfertil kadınlarda gonadotropin tedavisinin, bu tümörlere yönelik bazal riski artırıp artırmadığı henüz belirlenmemiştir.

Konjenital malformasyonlar

ART'den sonra konjenital malformasyonların prevalansı, spontan konsepsiyonlardan sonra olandan biraz daha yüksek olabilir. Bunun parental özelliklerdeki farklılıklara (örn. anne yaşı, sperm özellikleri) ve çoğul gebeliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tromboembolik olaylar

Kişisel ya da aile öyküsü, şiddetli obezite (vücut kütle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$) veya trombofili gibi tromboembolik olaylara yönelik genel kabul gören risk faktörlerine sahip kadınlarda, gonadotropin tedavisi sırasında ya da tedaviden sonra venöz veya arteriyel tromboembolik olay riski artabilir. Bu gibi kadınlarda, gonadotropin uygulamasının yararları, risklerine karşı değerlendirilmelidir. Ancak bizzat gebeliğin de, tromboembolik olay riskini artırdığı unutulmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; sodyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

MENOPUR laktoz içerir. Ancak kullanım yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MENOPUR ile insanlarda etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Kontrollü klinik deneyim bulunmama ile birlikte, eş-zamanlı MENOPUR ve klomifen sitrat uygulamasının foliküler yanıtı kuvvetlendirebileceği beklenmektedir. Hipofizin duyarsızlaştırılması işleminde GnRH agonisti kullanılırken, yeterli foliküler yanıtın sağlanabilmesi için daha yüksek dozlarda MENOPUR gerekli olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Geçerli değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Geçerli değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda MENOPUR kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Gebe kadınlarda menotropin kullanımına ilişkin sınırlı veya yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik süresince MENOPUR'un etkilerinin değerlendirilmesi için hayvanlar üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Laktasyondaki kadınlarda MENOPUR kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilite

MENOPUR infertilite tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.1).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak MENOPUR'un hastanın araç ve makine kullanma becerilerini etkilemesi pek olası değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik araştırmalarda MENOPUR tedavisi sırasında en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), baş ağrısı, abdominal ağrı, abdominal şişkinlik ve enjeksiyon bölgesinde ağrıdır. Bu advers ilaç reaksiyonlarının hiçbirisi %5'ten fazla rapor edilmemiştir.

Aşağıdaki tabloda, klinik araştırmalarda MENOPUR ile tedavi edilen kadınlardaki başlıca advers ilaç reaksiyonları sistem organ sınıfları ve sıklıklarına göre verilmektedir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ařırđ duyarlılık reaksiyonları^c

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Bařağırsđ

Yaygın olmayan: Bař dönmesi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Grsel bozukluklar^a

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Sıcak basması

Bilinmiyor: Tromboembolizm^e

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı, abdominal şişkinlik, bulantđ

Yaygın olmayan: Kusma, abdominal rahatsızlık, diyare

Deri ve deri altđ doku hastalıkları

Seyrek: Akne, kaşıntı

Bilinmiyor: Prurit, rtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağı doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas-iskelet ağrısı^d

Üreme sistemi hastalıkları

Yaygın: OHSS^e, pelvik ağrı^f

Yaygın olmayan: Over kisti, meme şikayetleri^g

Bilinmiyor: Over torsiyonu^e

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları^b

Yaygın olmayan: Bitkinlik

Bilinmiyor: Pireksi, malez

Arařtırmalar:

Bilinmiyor: Kilo artđřđ

- ^a Pazarlama sonrasında görsel bozukluklar olarak; amoroz, diplopi, midriyazis, skotom, fotopsi, vitröz floter, görme bulanıklığı ve görme bozukluklarının geçici olarak bireysel vakaları rapor edilmiştir.
- ^b En sık rapor edilen enjeksiyon bölgesi reaksiyonu; enjeksiyon bölgesinde ağrıdır.
- ^c Semptomatoloji ile ilişkili anafilaktik reaksiyonu da içeren lokalize ya da genel alerjik reaksiyon vakaları nadiren rapor edilmiştir.
- ^d Kas-iskelet ağrısı; artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, kol ve bacaklarda ağrıyı içerir.
- ^e Klinik araştırmalarda MENOPUR ile, abdominal şişkinlik ve rahatsızlık, bulantı, kusma ve diyare gibi ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ile ilişkili gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir. OHSS'nin ciddi vakalarında; asit ve pelvik sıvı toplanması, plevral sıvı, solunum güçlüğü, oligüri, tromboembolik olaylar ve over torsiyonu nadir komplikasyonlar olarak rapor edilmiştir.
- ^f Pelvik ağrı; ovaryan ve adneksiyal ağrıyı içerir.
- ^g Meme şikayetleri; meme ağrısı, meme hassasiyeti, meme rahatsızlığı, meme ucu ağrısı ve meme şişliği 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 (TUFAM)'ne 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

Doz aşımının etkileri bilinmemektedir; ancak ovaryan hiperstimülasyon sendromunun gelişmesi beklenebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gonadotropinler
ATC kodu: G03G A02

MENOPUR menopoz sonrası kadınların idrarından elde edilmektedir. Menopoz sonrası idrarda doğal olarak bulunan bir hormon olan İnsan Koriyonik Gonadotropini (hCG), MENOPUR içeriğinde yer alır ve luteinizan hormon (LH) aktivitesine katkıda bulunur.

Hem FSH hem de LH aktivitesi taşıyan menotropin, primer over yetmezliği olmayan kadınlarda yumurtalıkta foliküler büyüme ve gelişmeyi ve aynı zamanda gonadal steroid üretimini indükler. FSH folikülogenezin erken dönemlerinde folikül seçimi ve büyümesinin primer yönlendiricisidir; LH ise overlerdeki steroidogenez için önem taşır ve uygun yeterlilikte bir pre-ovulatuvar folikül gelişmesine öncülük eden fizyolojik olaylarda rol alır. Ortamda hiç LH bulunmaz iken, foliküler büyüme FSH ile stimüle edilebilir, ancak sonuçta ortaya çıkan foliküller anormal gelişim gösterir. Bu foliküllerin östradiol düzeyleri düşüktür ve normal bir ovulatuvar uyarıya yanıt olarak luteinize olma yetisine sahip değildirler.

Steroidogenezin güçlendirilmesinde LH aktivitesinin etkileriyle paralel olarak, MENOPUR tedavisiyle ilişkili östradiol düzeyleri, down-regüle IVF/ICSI sikluslarında rekombinant FSH sikluslarıyla görülenden daha yüksektir. Hastanın verdiği yanıt östradiol düzeyleri temelinde izlenirken, bu nokta gözönünde tutulmalıdır. Anovulatuvar hastalarda düşük-dozlu ovulasyon indüksiyon protokolleri kullanıldığında, östradiol düzeylerinde farklılık bulunmaz.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

MENOPUR içinde bulunan FSH'nın farmakokinetik profili belgelendirilmiştir.

Emilim:

Down-regüle sağlıklı kadın gönüllülerde 7 gün süreyle tekrarlı 150 IU MENOPUR uygulamasından sonra, maksimum plazma FSH konsantrasyonları C_{max} (başlangıç dönemine göre düzeltilmiş) (ortalama \pm SS), S.C. ve I.M enjeksiyon için sırasıyla 8.9 ± 3.5 IU/litre ve 8.5 ± 3.2 IU/litre idi. Maksimum FSH konsantrasyonlarına (T_{max}), her iki uygulama yolunda da, 7 saat içinde ulaşılmıştır.

Dağılım:

Veri yoktur.

Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

Tekrarlı uygulamadan sonra FSH, S.C. ve I.M enjeksiyondan sonra sırasıyla 30 ± 11 saat ve 27 ± 9 saat'lik bir yarı ömür ($T_{1/2}$) (ortalama \pm SS) ile elimine edilmiştir.

MENOPUR esas olarak böbrekler yoluyla atılmaktadır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

MENOPUR doz uygulamasından sonra bireysel LH konsantrasyonu-zaman eğrisinde LH konsantrasyonu artış göstermekle birlikte, mevcut veriler bir farmakokinetik analizde kullanılamayacak ölçüde azdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

MENOPUR'un farmakokinetiği, renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler, kapsamlı klinik deneyimlerden bilinmeyen insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Gebelik ya da postpartum süresince endike olmayan MENOPUR'un etkilerinin değerlendirilmesi için üreme toksisitesi çalışmaları yürütülmemiştir.

MENOPUR doğal hormanlardan oluştuğundan genotoksik olması beklenmemektedir. Endikasyon kısa dönem tedaviyi gerektirdiği için karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Laktoz monohidrat

Polisorbat 20

Sodyum fosfat dibazik heptahidrat

Fosforik asit (pH ayarı için)

Çözücü:
Metakresol
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

MENOPUR, Ferring'in ürofollitropin (FSH) içeren ürünü hariç diğer ürünlerle aynı enjeksiyonda uygulanmamalıdır. Çalışmalar Ferring'in ürofollitropin içeren ürünü ve MENOPUR'un birlikte uygulanmasının beklenen biyolojik etkinliği önemli ölçüde değiştirmedığını göstermiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

Sulandırıldıktan sonra, çözelti 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında maksimum 28 gün saklanabilir. Dondurmayınız. Ürün ışıktan korunarak ambalajında saklanmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

2°C – 8°C arasında buzdolabında ve ışıktan korunarak ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Sulandırıldıktan sonra ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz: Flip-off kapak ile kapatılmış kauçuk tıpalı (halobütil), tip I cam 2 ml'lik renksiz flakon.

Çözücü: Kauçuk tıpalı piston (halobütil) ve kauçuk uç başlıklı (elastomer), tip I cam 1 ml'lik önceden doldurulmuş kullanıma hazır enjektör.

MENOPUR, 1 toz flakonu ve sulandırma için çözücü içeren önceden doldurulmuş kullanıma hazır 2 enjektör, 1 sulandırma iğnesi, 18 alkollü tampon ve uygulama için FSH/LH birimi olarak işaretlenmiş 18 tek kullanımlık enjektör içeren ambalajlar halinde piyasaya sunulmaktadır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

KULLANIM TALİMATLARI

Subkütan (S.C) yoldan enjekte edilerek uygulanır.

Eğer gittiğiniz klinikte MENOPUR enjeksiyonlarını kendinizin yapması öngörüldüyse, klinikte verilen talimatları eksiksiz yerine getirmeniz gereklidir.

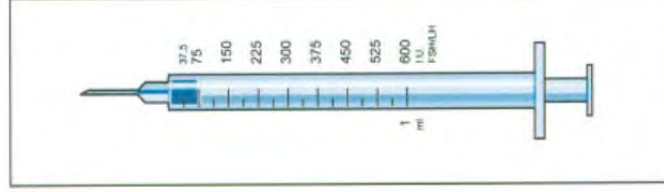
İlk MENOPUR enjeksiyonu bir doktorun veya hemşirenin gözetimi altında yapılmalıdır.

MENOPUR flakon içinde toz formunda bulunmaktadır ve enjeksiyon öncesinde çözücü içeren iki enjektörle sulandırılması gerekir. MENOPUR'u sulandırmak için kullanacağınız çözücü kullanıma hazır enjektörde ambalajın içinde verilmiştir.

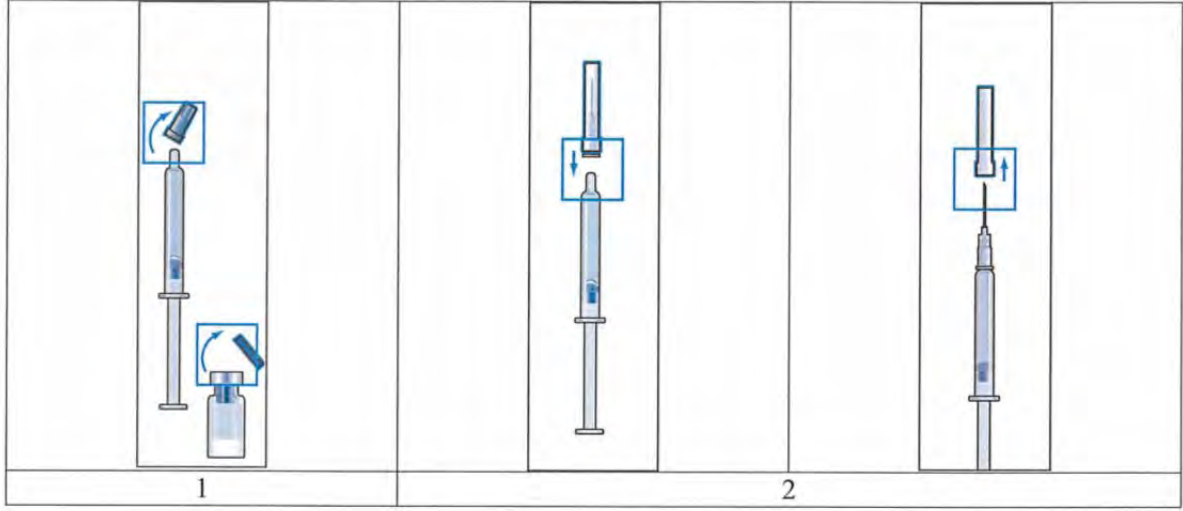
Kullanmadan önce; MENOPUR 1200 IU çözücü içeren kullanıma hazır iki enjektörle sulandırılmalıdır.

Tozun verilen çözücü ile çözündürülmesinden sonra; bu flakon **birkaç günlük tedavi için gerekli ilacı içerdiğinden**, yalnızca doktorunuzun reçete ettiği ilaç miktarını çektiğinizden emin olunuz.

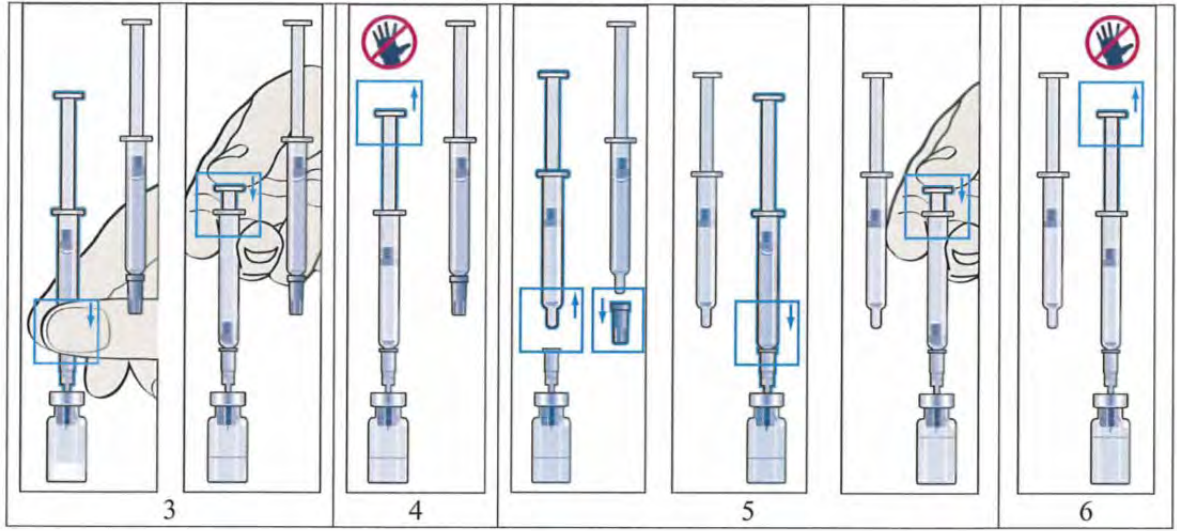
Doktorunuz, MENOPUR dozunu IU olarak reçete etmiştir. Doğru dozu elde etmek için FSH/LH birimi olarak işaretlenmiş 18 uygulama enjektöründen birini kullanmalısınız.



Aşağıdaki adımları izleyiniz:

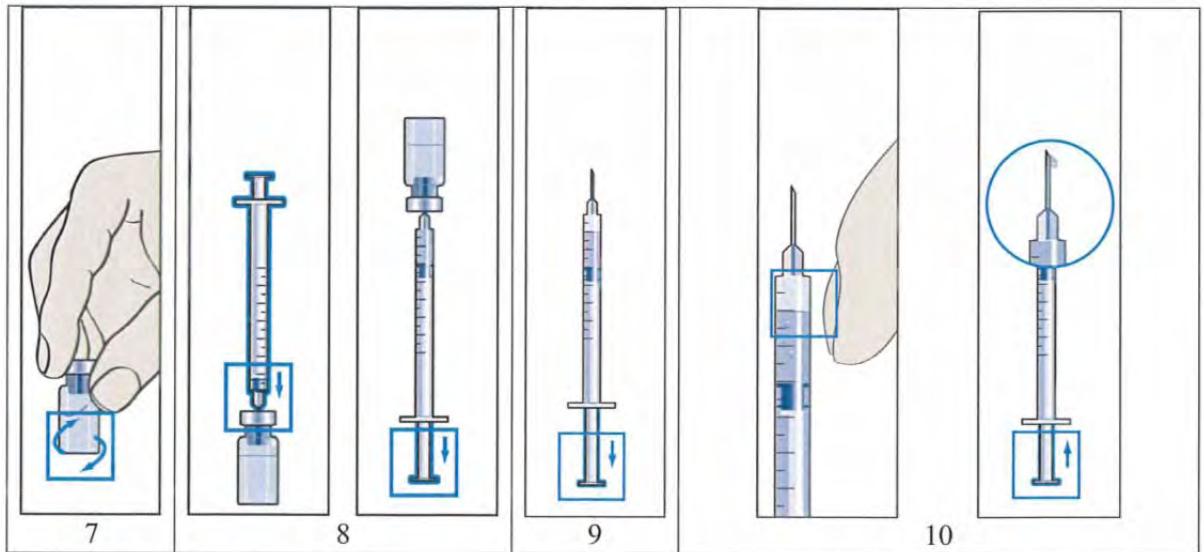


1. Tozun bulunduğu flakondan koruyucu kapağı ve çözücünün bulunduğu kullanıma hazır enjektörden de kauçuk kapağı çıkarınız (Şekil 1).
2. Kalın iğneyi (sulandırma iğnesi), çözücünün bulunduğu kullanıma hazır enjektöre sıkıca takınız ve iğnenin koruyucu kapağını çıkarınız (Şekil 2).



3. İğneyi, tozun bulunduğu flakonun kauçuk tıpasının ortasından içeri dikey olarak batırınız ve çözücünün **tamamını** kabarcık oluşumunu önlemek için yavaşça enjekte ediniz (Şekil 3).
4. Çözücü eklendiğinde flakonda hafif bir basınç oluşur. Bundan dolayı, enjektör pistonunun kendiliğinden yaklaşık 10 saniyede yukarı çıkmasına izin verilir. Bu flakondaki fazla basıncı ortadan kaldırır (Şekil 4).
5. İğne flakonda kalacak şekilde, enjektörü çevirerek yavaşça çıkartınız. İkinci çözücü içeren kullanıma hazır enjektörden kauçuk kapağı çıkartınız ve enjektörü sabit duran iğneye sıkıca takınız. Çözücünün **tamamını** kabarcık oluşmaması için yavaşça enjekte ediniz (Şekil 5).
6. Çözücü eklendiğinde flakonda hafif bir basınç oluşur. Bundan dolayı, enjektör pistonunun kendiliğinden yaklaşık 10 saniyede yukarı çıkmasına izin verilir. Bu flakondaki fazla basıncı ortadan kaldırır (Şekil 6).

Sulandırma işlemi için enjektörü ve iğneyi çıkartınız.



7. Toz hızla çözülmeli (2 dakika içinde) ve berrak bir çözelti oluşmalıdır. Sadece birkaç damla çözücü eklendiğinde normalde çözülmesine rağmen, çözücünün tamamı eklenmelidir. Tozun

çözünmesine yardımcı olmak için, flakonu hafif hareketlerle döndürünüz (Şekil 7). **Çalkalamayınız**, çünkü hava kabarcıklarının oluşmasına yol açar.

Çözelti berrak değilse ya da içinde parçacık şeklinde maddeler varsa kullanılmamalıdır.

Toz flakonu; iki çözücü içeren enjektörle çözülmüş ve kullanıma hazırdır.

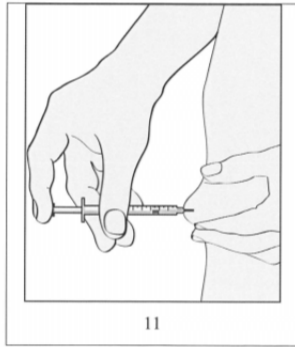
8. Sabit iğneli uygulama enjektörünü alınız ve iğneyi flakonun ortasından dikey olarak batırınız. Uygulama enjektörü az miktarda hava kabarcığı içerir ve flakon sıvısının yukarısında enjekte edilmelidir. Flakonu ters çeviriniz ve enjeksiyon için, reçete edilen dozda MENOPUR'u uygulama enjektörüne çekiniz (Şekil 8).

HATIRLATMA: Bu flakon birkaç günlük tedavi için gerekli ilacı içerdiğinden, yalnızca doktorunuzun reçete ettiği ilaç miktarını çektiğinizden emin olunuz.

Eğer size MENOPUR ile aynı zamanda Ferring'in ürofollitropin içeren ürünü reçete edildiyse, MENOPUR'u sulandırarak ve reçete edilen dozda MENOPUR'u sulandırılmış Ferring'in ürofollitropin çözeltisine enjekte ederek, bu iki ilacı karıştırabilirsiniz. Karıştırdığınız çözeltiyi enjektöre çekiniz: her birini ayrı ayrı enjekte etmek yerine bir arada enjekte edebilirsiniz.

9. Flakondan enjektörü çıkarınız ve az miktarda havayı enjektör içine çekiniz (Şekil 9).
10. Uygulama enjektörüne hafif fiskelerle vurunuz, böylece tüm hava kabarcıkları üstte birikecektir (Şekil 10). Tüm havayı dikkatlice dışarı çıkarınız ve iğneden ilk sıvı damlası dışarı çıkana kadar itiniz.

Doktor ya da hemşireniz enjeksiyonu nereden yapacağınızı size söyleyecektir (uyluğun ön tarafı, karın bölgesi vb.). Enjeksiyon öncesinde enjeksiyon yapacağınız bölgeyi, verilen alkollü tamponlarla dezenfekte ediniz.



11. Enjeksiyonu uygulamak için deriyi parmaklarınız arasında sıkıştırarak bir kıvrım oluşturunuz ve iğneyi 90 derece açıyla (dik olarak) yumuşak, tek bir hareketle batırınız. Pistonu yavaşça iterek çözeltiyi enjekte ediniz (Şekil 11) ve daha sonra uygulama enjektörünü çekiniz. Uygulama enjektörünü çıkardıktan sonra, olası bir kanamayı engellemek için iğne yerine bastırınız. Enjeksiyon bölgesine hafifçe masaj yapılması, çözeltinin deri altında yayılmasına yardımcı olacaktır.

Kullandığınız enjeksiyon malzemelerini normal evsel atıklar arasına koymayınız; bunların uygun bir şekilde atılması gereklidir.

12. Bir sonraki enjeksiyon için daha önceden çözüldürülmüş MENOPUR çözeltilisinden 8. – 11. adımları tekrarlayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferring İlaç San.ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Nuroi Plaza No.255 Kat 13
Maslak 34398 Sarıyer İstanbul

Tel: (0212) 335 62 00
Faks: (0212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

2015/538

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ