

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CETROTIDE 250 mcg enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 250 mcg setroreliks'e eşdeğer 260-270 mcg setroreliks asetat içerir.

Beraberinde verilen çözücü ile önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde mL başına 250 mcg etkin madde elde edilir.

Yardımcı madde(ler):

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 4-6'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kontrollü over stimulasyonunu 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 (hayatı tehdit edici anafilaksi dahil) 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 sabah ya da akşam olmak üzere 24 saat aralıklarla, günde bir defa uygulanır. Her bir flakon 0,25 mg setroreliks içerir; ancak, reconstitüsyonda ve uygulamada kayıplar nedeniyle yalnızca 0,21 mg uygulanabilir (bkz. Bölüm 6.6). 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.

Enjeksiyon bölgelerinin rotasyonu, aynı bölgede enjeksiyonun geciktirilmesi ve ürünün aşamalı emilimini kolaylaştırmak için, tıbbi ürünün yavaş hızda enjekte edilmesi ile enjeksiyon yeri reaksiyonları en aza indirilebilir.

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.

CETROTIDE ile tedavinin başlangıç günü, over yanıtına, yani büyüyen foliküllerin sayısı ve büyüklüğüne ve/veya dolaşımdaki östradiol miktarına bağlıdır. Klinik deneyim, CETROTIDE'in stimülasyonun 5. veya 6. gününde başlanmasına dayanıyor olsa da, foliküler büyüme bulunmuyor ise CETROTIDE'in başlanması geciktirilebilir.

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.

CETROTIDE ile tedavinin başlangıç günü, over yanıtına, yani büyüyen foliküllerin sayısı ve büyüklüğüne ve/veya dolaşımdaki östradiol miktarına bağlıdır. Klinik deneyim, CETROTIDE'in stimülasyonun 5. veya 6. gününde başlanmasına dayanıyor olsa da, foliküler büyüme bulunmuyor ise CETROTIDE'in başlanması geciktirilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği

CETROTIDE karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir; bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği

CETROTIDE böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir; bu nedenle dikkatli olunmalıdır. CETROTIDE, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda uygulanmaz.

Geriatrik popülasyon

CETROTIDE'in geriatrik popülasyonda kullanım endikasyonu yoktur.

Hazırlama talimatı için, bölüm 6.6'ya bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

CETROTIDE aşağıda listelenen durumlardan herhangi birinin varlığında kullanılmamalıdır:

- 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.
- Şiddetli renal yetmezliği olan hastalar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alerjik Durumlar

İlk dozla, hayatı tehdit edici anafilaksiyi de içeren alerjik/psödoalerjik reaksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

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

Over Hiperstimülasyonu Sendromu (OHSS)

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

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

Luteal faz desteği üreme sağlığı merkezlerinin kendi protokollerine göre yapılmalıdır.

Tekrarlanan over stimülasyon prosedürü

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

Konjenital anomaliler

Çiftlerin infertilitesinden kaynaklanan faktörlerle mi, yardımcı üreme teknolojileri (ART) prosedürlerine bağlı faktörlerle mi ilişkili olduğu net olmamakla birlikte, GnRH antagonistleri kullanılsın veya kullanılsın, ART ile konjenital anomali prevalansı kendiliğinden gebeliklere kıyasla biraz daha yüksek olabilir. İnfertilite tedavileri için setrorelis uygulanan kadınların 316 yeni doğan bebeğinde yapılan klinik takip çalışmalarından alınan sınırlı veriler setrorelisin çocuklarda konjenital anomali riskini arttırmadığını göstermektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Setrorelis ile resmi ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. *In vitro* incelemeler, sitokrom P₄₅₀ ile metabolize edilmiş veya bazı diğer yollar ile glukuronize veya konjuge edilmiş ilaçlarla etkileşimin olası olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, gonadotropinler veya duyarlı bireylerde histamin salıverilmesini indükleyebilen tıbbi ürünler ile etkileşim olasılığı tamamen göz ardı edilemez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Gebelik dönemi:

CETROTIDE gebelik döneminde kontrendikedir (Bakınız bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi:

CETROTIDE emzirme döneminde kontrendikedir (Bakınız bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite:

Hayvanlarda yapılan çalışmalar setroreliksin fertilite, üreme performansı ve gebelik üzerinde doza bağlı bir etki sergilediğini göstermektedir. Tıbbi ürün gebeliğin duyarlı fazı sırasında uygulandığında herhangi bir teratojenik etki meydana gelmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

CETROTIDE'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ihmal edilebilir düzeydedir veya hiç yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen istenmeyen etkiler, enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı ve şişlik gibi lokal reaksiyonlardır. Bunlar genellikle hafif yoğunlukta ve geçicidir. 250 mcg setroreliks'in çoklu enjeksiyonlarını takiben, klinik çalışmalarda rapor edilen sıklık % 9,4 dür.

Stimülasyon prosedürünün içsel riski olarak, hafif-orta şiddette over hiperstimülasyonu sendromunun (OHSS) (DSÖ evre I veya II) yaygın olarak raporlandığı görülmektedir. Bunun aksine, şiddetli OHSS yaygın değildir.

Yaygın olmayan sıklıkta psödo-alerjik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil aşırı hassasiyet reaksiyonları rapor edilmiştir.

İstenmeyen etkilerin listesi

İstenmeyen etkiler her bir 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).

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Stimülasyon prosedürünün içsel bir riski olarak, hafif-orta şiddette over hiperstimülasyonu sendromu (DSÖ evre I ya da II) görülebilir (Bakınız bölüm 4.4).

Yaygın olmayan: Şiddetli over hiperstimülasyonu sendromu (DSÖ evre III)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar (Örneğin; eritem, şişlik ve kaşıntı)

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 Farmakovijans Merkezi (TÜFAM)’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

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 setroreliks dozlarının periton içine uygulanmasından sonra spesifik olmayan toksik semptomlar gözlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Hipofiz ve Hipotalamik Hormonlar ve Analogları, Anti-gonadotropin-saliverici hormonlar

ATC kodu: H01CC02

Etki mekanizması:

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

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

Klinik etkililik ve güvenliik:

Kadınlarda setroreliks LH pikini ve bunun sonucu olarak da ovülasyonu geciktirir. Over stimülasyonu uygulanan kadınlarda, setroreliks'in etki süresi doza bağımlıdır. Her 24 saatte bir 250 mcg doz ile tekrarlanan enjeksiyonlar setroreliks'in etkisini devamlı kılacaktır.

İnsanlarda ve hayvanlarda, setroreliks'in hormonal antagonistik etkisi tedavinin bitiminde tamamıyla geri dönüşlüdür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim: Setroreliks'in subkutan uygulama sonrası mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 85'dir.

Dağılım: Setroreliks'in dağılım hacmi (V_d) $1,1 \text{ L} \times \text{kg}^{-1}$ 'dir.

Biyotransformasyon: *In-vitro* çalışmalar faz I ve faz II reaksiyonların setroreliks metabolizmasında rol oynamadığının kanıtlarını ortaya koymuştur. Setroreliks peptidazlar tarafından dönüştürölür ve (1-4) peptid predominant metabolit'dir.

Eliminasyon: Toplam plazma klirensi $1,2 \text{ ml} \times \text{dak}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ ve renal klirensi $0,1 \text{ ml} \times \text{dak}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ 'dir.

İntravenöz ve subkutan uygulama sonrası ortalama terminal yarı ömürler sırasıyla yaklaşık 12 saat ve 30 saat olup, emilim sürecinin enjeksiyon yerindeki etkisini göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum: Tek dozların (250 mcg ila 3 mg setroreliks) subkutan uygulaması ve aynı zamanda 14 gün boyunca günlük dozlama doğrusal kinetik göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer yetmezliğı

CETROTIDE karaciğer yetmezliğı olan hastalarda incelenmemiştir; bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliğı

CETROTIDE böbrek yetmezliğı olan hastalarda incelenmemiştir; bu nedenle dikkatli olunmalıdır. CETROTIDE, şiddetli böbrek yetmezliğı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popölasyon

Pediyatrik popölasyonda uygulanmaz.

Geriatrik popölasyon

CETROTIDE'in geriatrik popölasyonda kullanım endikasyonu yoktur.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler: Farklı hızlarda farmakokinetik farklılıklar tayin edilmemiştir. Setroreliks için farmakokinetik parametrelerde sağlıklı kişiler ve kontrollü over stimulasyonu altındaki hastalar arasında farklılık bulguları yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, konvansiyonel güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi çalışmalarına göre insanlar için özel bir tehlike olmadığını göstermektedir.

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:

Steril enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 2°C – 8°C'de 24 ay

Rekonstitüye edildikten sonra: Hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış CETROTIDE'ı buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız. Bu şekilde saklandığında ürünün raf ömrü 24 aydır. Dondurmayınız veya buzdolabının dondurucu bölümüne ya da buz kalıbına yakın yerlere koymayınız.

Öte yandan, açılmamış tıbbi ürün orijinal ambalajında, oda sıcaklığında (30°C altında) üç aya kadar saklanabilir.

Çözelti hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Flakonları ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Bu tıbbi ürünün enjeksiyondan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir. Kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkartmalısınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz

Tıpa (bromobütil kauçuk) ile kapalı ve geçme alüminyum kapaklı 2 mL'lik flakonlar.
1 flakon 250 mcg setroreliks içerir.

Çözücü

Piston tıpalı (silikonize bromobütil kauçuk) ve uç kapaklı (polipropilen ve sitiren butadien kauçuk) kullanıma hazır şırınga (tip I cam).
1 kullanıma hazır şırınga 1 mL enjeksiyonluk su içerir.

Ambalaj büyüklükleri

1 flakon ve 1 kullanıma hazır şırınga veya 7 flakon ve 7 kullanıma hazır şırınga. Sterildir.
İlave olarak, ambalaj her flakon için aşağıdaki malzemeleri 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

Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bu tıbbi ürünün enjeksiyondan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir. Kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkartmalısınız.

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.

Hastaya en az 0,21 mg setroreliks doz verilmesini sağlamak için flakonun tüm içeriğini çekmelisiniz (bkz. Bölüm 4.2).

Çözelti hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20,
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Faks: 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: 06.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ