

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERGOVERIS 150 IU/75 IU enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 flakon, etkin madde olarak 150 IU (11 mikrograma eşdeğer) follitropin alfa* (r-hFSH) ve 75 IU (3 mikrograma eşdeğer) lutropin alfa* (r-hLH) içerir.

* rekombinant DNA teknolojisi ile *çin hamster over* hücrelerinde üretilmiştir.

Yardımcı maddeler: 30 mg sakaroz, 1.11 mg disodyum fosfat dihidrat, 0.45 mg sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz ve çözücü

Tozun görünümü: Beyaz ila kırık beyaz liyofilize pellet
Çözücünün görünümü: Berrak renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PERGOVERIS, şiddetli LH ve FSH eksikliği olan yetişkin kadınlarda foliküler gelişmenin uyarılması için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PERGOVERIS ile tedavi, fertilité problemlerinin tedavisinde uzman bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LH ve FSH eksikliği olan kadınlarda, PERGOVERIS tedavisinin amacı, insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulamasından sonra nihai olgunlaşmanın izlediği foliküler gelişimi teşvik etmektir. PERGOVERIS, günlük enjeksiyonlar halinde verilmelidir. Hasta amenoreikse ve endojen östrojen salgısı düşükse, tedaviye herhangi bir zamanda başlanabilir.

Genel olarak önerilen bir tedavi rejiminde tedaviye günlük 1 flakon PERGOVERIS ile başlanır. Şayet günde 1 flakondan az PERGOVERIS kullanılırsa, lutropin alfa miktarı eksik olacağından, foliküler cevap yetersiz olabilir (5.1'e bakınız).

Tedavi, ultrason ile folikül boyutunun ve/veya östrojen yanıtının ölçümü ile değerlendirilerek, hastanın tedaviye bireysel olarak verdiği cevaba göre uyarlanmalıdır.

FSH dozunda artış gerektiği düşünülürse, doz tercihen 7-14 günlük aralıklar ile ve tercihen 37.5-75 IU'lık basamaklarla lisanslı follitropin alfa preparatı kullanarak artırılır. Stimülasyon süresi herhangi bir siklusta 5 haftaya kadar uzatılabilir.

Optimal cevap alındığında, son PERGOVERIS enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde tek bir 250 mikrogram r-hCG enjeksiyonu veya 5.000 IU ila 10.000 IU'ye kadar tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya, hCG uygulamasının yapıldığı gün ve bir sonraki gün cinsel birleşimde bulunması önerilir. Alternatif olarak, intrauterin inseminasyon (IUI) veya doktorun klinik vakaya ilişkin görüşüne dayalı olarak, başka bir tıbbi yardımla üreme prosedürü uygulanabilir.

Ovulasyon sonrası luteotropik aktiviteli (LH/hCG) maddelerin eksikliği korpus luteumun prematüre yetmezliğine yol açabileceği için, luteal faz desteği düşünülmelidir.

Tedaviye aşırı cevap alındığı takdirde, tedavi durdurulmalı ve hCG uygulanmamalıdır. Tedaviye, bir sonraki siklusta, bir önceki siklusun dozajından daha düşük bir dozajla tekrar başlanılmalıdır (4.4'e bakınız).

Uygulama şekli:

PERGOVERIS subkutan uygulama için hazırlanmıştır. PERGOVERIS'in ilk enjeksiyonu medikal gözetim altında yapılmalıdır. Toz, beraberinde verilen çözücü ile çözüldükten sonra ve hemen kullanılmalıdır. PERGOVERIS'i hastanın kendi kendine uygulaması, ancak iyi motive edilmiş, yeterince eğitilmiş hastalarda ve uzman tavsiyesine uyulmasıyla gerçekleştirilebilir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin diğer talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

PERGOVERIS'in renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği kanıtlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

PERGOVERIS'in pediyatrik popülasyonda kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

PERGOVERIS'in yaşlı popülasyonda kullanımına ilişkin endikasyonu bulunmamaktadır. PERGOVERIS'in yaşlı hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

PERGOVERIS, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- etkin maddeler veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- hipotalamus ve hipofiz tümörleri
- polikistik over hastalığı ile ilişkili olmayan ve kökeni bilinmeyen over büyümesi veya over kisti
- kökeni bilinmeyen jinekolojik kanamalar
- over, rahim veya meme kanseri
- gebelik ve laktasyon döneminde

PERGOVERIS, aşağıdaki durumlarda etkili bir cevap alınmadığı takdirde kontrendikedir:

- primer over yetmezliği
- cinsel organların gebeliğe uyumsuzluk yaratan malformasyonları
- rahmin gebeliğe uyumsuzluk yaratan fibroid tümörleri

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel öneriler

PERGOVERIS hafiften şiddetliye advers reaksiyonlara sebep olabilecek güçlü bir gonadotropik madde içerir ve sadece infertilite tedavisinde uzman hekimler tarafından kullanılmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce çiftin infertilitesi uygun olarak incelenmeli ve gebelik için olası kontrendikasyonlar değerlendirilmelidir. Özellikle hastalar hipotiroidizm, adrenokortikal yetersizlik, hiperprolaktinemi açısından değerlendirilmeli ve uygun spesifik tedavi verilmelidir.

Gonadotropin tedavisi, yeterli izleme imkanlarının mevcudiyeti yanısıra, hekimler ve yardımcı sağlık personelinin zaman ayırmasını gerektiren bir tedavi yöntemidir. Kadınlarda PERGOVERIS'in etkili ve emniyetli kullanımı, düzenli olarak ultrason ile over cevabının izlenmesini, tercihen beraberinde serum östradiol düzeylerinin ölçümünü gerektirir. Bazı hastalarda FSH/LH'ya zayıf cevap gibi, hastalar arası FSH/LH uygulamasına cevapta değişkenlikler olabilir. Kadınlarda tedavi amacına uygun, etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Porfiri

Porfirisini olan ya da ailesinde porfiri öyküsü olan kadınlar PERGOVERIS ile tedavi esnasında yakından izlenmelidir. Bu hastalarda, PERGOVERIS akut atak riskini artırabilir. Porfirinin saptanması ya da kötüleşmesi durumunda tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Overyan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS)

Belli bir derecede over büyümesi, kontrollü over stimülasyonunun beklenen bir etkisidir. Bu, daha yaygın olarak polikistik over sendromlu kadınlarda görülür ve genellikle tedavi olmadan kendiliğinden kaybolur.

Komplike olmayan over büyümesinden farklı olarak OHSS, şiddetinin derecesi arttıkça kendini gösteren bir durumdur. Belirgin over büyümesi, yüksek serum seks steroidleri ve peritoneal, plevral ve nadiren perikardial boşluklarda sıvı birikimine yol açabilen vasküler permeabilite artışı ile karakterize bir tablodur.

Şiddetli OHSS durumlarında şu semptomlar gözlenebilir: abdominal ağrı, abdominal gerginlik, şiddetli over büyümesi, kilo artışı, dispne, oligüri, bulantı, kusma ve ishali içeren gastrointestinal semptomlar.

Klinik değerlendirmede hipovolemi, hemokonsantrasyon, elektrolit denge bozukluğu, asit, hemoperitonum, plevral efüzyon, hidrotoraks, akut pulmoner distres ve tromboembolik olaylar görülebilir.

Çok nadiren, şiddetli OHSS over torsiyonu veya pulmoner emboli, iskemik inme veya myokard enfarktüs gibi tromboembolik olaylar ile komplike olabilir.

OHSS gelişimi için bağımsız risk faktörleri genç yaş, yağsız vücut kütlesi, polikistik over sendromu, eksojen gonadotropinlerin daha yüksek dozları, mutlak yüksek veya hızla artan serum östradiol düzeyi (anovulasyonda > 900 pg/ml veya > 3.300 pmol/l), önceki OHSS öyküsü ve yüksek sayıda gelişmekte olan over folikülünü (anovulasyon çapı ≥ 14 mm olan 3 folikül) içerir.

Önerilen PERGOVERIS ve FSH dozuna ve verilme şekline uymak overyan hiperstimülasyon riskini en aza indirebilir. Risk faktörlerinin erken tespiti için ultrason taramalarının yanı sıra östradiol ölçümleriyle stimülasyon döngülerinin izlenmesi tavsiye edilir.

hCG'nin OHSS'yi tetiklemede önemli bir rol oynadığını ve eğer gebelik olursa sendromun daha şiddetli ve daha uzun süreli olabileceğini öneren kanıt mevcuttur. Bu nedenle, OHSS belirtileri, serum östradiol düzeyi > 5.500 pg/ml veya > 20.200 pmol/l ve/veya toplam ≥ 40 folikül olarak görülürse, hCG'nin kesilmesi ve hastanın cinsel ilişkiden uzak durması veya en az 4 gün süreyle bariyer kontraseptif yöntemleri kullanması tavsiye edilir. OHSS, hızla (24 saat içinde) ya da birkaç gün içinde şiddetli bir tıbbi olaya dönüşecek şekilde ilerleyebilir. Çoğunlukla hormonal tedavinin kesilmesinden sonra ortaya çıkar ve 7 – 10 gün içerisinde maksimuma ulaşır. Genellikle, adet başlanması ile OHSS spontan olarak sonlanır. Bu nedenle hastalar hCG uygulamasından sonra en az iki hafta boyunca takip edilmelidir.

Eğer şiddetli OHSS meydana gelirse, şayet gonadotropin tedavisi hala devam ediyorsa durdurulmalıdır. Hasta hastaneye yatırılmalı ve OHSS için özel tedavi başlatılmalıdır. Bu sendrom polikistik over hastalığı olan hastalarda daha yüksek sıklıkla meydana gelir.

OHSS riski olursa, tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Over torsiyonu

Over torsiyonu diğer gonadotropinler ile tedavi sonrasında rapor edilmiştir. Bu, OHSS, gebelik, geçirilmiş abdominal cerrahi, over torsiyonu öyküsü, önceki veya mevcut over kisti ve polikistik over sendromu gibi diğer risk faktörleri ile ilişkili olabilir. Azalan kan akışı nedeniyle overde oluşan hasar, erken teşhis ve acil detorsiyon ile sınırlandırılabilir.

Çoğul gebelik

Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, çoğul gebelik ve doğum insidansı, doğal gebeliklerle karşılaştırıldığında artmıştır. Çoğul gebelikler ekseriyetle ikizdir. Özellikle yüksek dereceli çoğul gebelik (3 ya da daha fazla fetus), artan olumsuz maternal ve perinatal sonuç riski taşır. Çoğul gebelik riskini en aza indirmek için, over cevabının dikkatle izlenmesi önerilir.

Tedaviye başlamadan önce hastalar potansiyel çoğul gebelik riski konusunda uyarılmalıdır. Çoğul gebelik riski olursa, tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Gebelik kaybı

Ovulasyon indüksiyonu için foliküler gelişimin stimüle edildiği hastalarda düşük gelişmesi sonucu gebelik kaybının oranı, normal gebelik kayıplarından daha fazladır.

Ektopik gebelik

Tubal hastalık hikayesi olan kadınlarda, fertilité tedavisi ile veya spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilse de, ektopik gebelik riski vardır. Bu hastalarda ART (Assisted Reproductive Technology) sonrası dış gebelik prevalansının genel nüfustakine kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Reprodüktif sistem neoplazileri

İnfertilite tedavisi için çoklu protokoller uygulanan kadınlarda, gerek iyi huylu gerek kötü huylu olmak üzere over ve diğer üreme sistemi neoplazileri bildirilmiştir. İnfertil kadınlarda gonadotropin tedavisinin bu tür tümörlerin riskini artırıp artırmadığı henüz saptanmamıştır.

Konjenital malformasyon

ART'den sonra konjenital malformasyonların sıklığı, spontan gebeliğe göre hafifçe daha yüksek olabilir. Bunun, parental özelliklerin farklılığına (anne yaşı, sperm özellikleri vs.) ve çoğul gebeliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tromboembolik olaylar

Yakın zamanda geçirilmiş veya devam eden tromboembolik hastalığı olan kadınlarda veya tromboembolik olaylar için, kişisel veya aile öyküsü, trombofili veya şiddetli obezite (vücut kütle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) gibi genellikle bilinen risk faktörleri olan kadınlarda gonadotropin tedavisi bu riski artırabilir. Bu kadınlarda, gonadotropin uygulamasının yararı, riskleri karşısında değerlendirilmelidir. Bununla birlikte gebeliğin kendisinin de OHSS gibi artmış bir tromboembolik olay riski taşıdığı dikkate alınmalıdır.

Sodyum içeriği

PERGOVERIS her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

Sakaroz içeriği:

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İzlenebilirlik

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kullanıma hazır kalem içindeki PERGOVERIS enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü, başka tıbbi ürünlerle aynı enjektörde karıştırılarak uygulanmamalıdır.

Kullanıma hazır kalem içindeki PERGOVERIS enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü, ayrı enjektörler olarak lisanslı bir follitropin alfa preparatı ile birlikte aynı anda uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin çalışma yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelikte kullanım kategorisi X'dir.

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

Geçerli değildir.

Gebelik dönemi:

PERGOVERIS'in gebelik esnasında kullanıma yönelik endikasyonu yoktur. Gebelikte maruz kalmaya ilişkin sınırlı sayıdaki veri, follitropin alfa ve lutropin alfanın kontrollü over stimülasyonunun ardından gebelik, ebriyonal veya fetal gelişim, partürisyon veya postnatal gelişim üzerinde istenmeyen bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu tür gonadotropinlerin herhangi bir teratojenik etkisinin olmadığı hayvan çalışmalarında rapor edilmiştir. Gebelikte maruz kalma durumunda, PERGOVERIS'in teratojenik etkisini elimine etmek için klinik veri yeterli değildir.

Laktasyon dönemi:

PERGOVERIS emzirme döneminde kullanılmaz.

Üreme yeteneği / fertilite

PERGOVERIS infertilitede kullanım için endikedir (bkz. bölüm 4.1).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

PERGOVERIS'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

En yaygın bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, over kistleri ve lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (örneğin; enjeksiyon yerinde ağrı, eritem, hematoma, şişme ve/veya tahriş).

Hafif veya orta şiddette overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) yaygın olarak rapor edilmiştir ve stimülasyon prosedürünün intrinsik bir riski olarak kabul edilmelidir. Şiddetli OHSS yaygın değildir (bkz. bölüm 4.4).

Tromboembolizm, genellikle şiddetli OHSS ile ilişkili olarak, çok seyrek görülebilir (bkz. bölüm 4.4).

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir. Kullanılan sıklık kategorileri:

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

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar ve şok dahil hafif ila şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Genellikle şiddetli OHSS ile ilişkili tromboembolizm

Solunum sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Astımın alevlenmesi veya kötüleşmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı, abdominal gerginlik, abdominal rahatsızlık, bulantı, kusma, diyare.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Over kistleri

Yaygın: Memede ağrı, pelviste ağrı, hafif veya orta şiddette OHSS (ilgili semptomatoloji dahil)

Yaygın olmayan: Şiddetli OHSS (ilgili semptomatoloji dahil) (bkz. bölüm 4.4)

Seyrek: Şiddetli OHSS'nin komplikasyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Hafif şiddette veya şiddetli enjeksiyon yeri reaksiyonları (örneğin; enjeksiyon yerinde ağrı, eritema, hematoma, morarma, şişme ve/veya iritasyon)

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 Farmakoviljans 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

Semptomlar

PERGOVERIS'in aşırı doz etkileri bilinmemektedir. Yine de kısım 4.4'de detaylı tanımlanan OHSS oluşma ihtimali mevcuttur.

Tedavisi

Tedavi semptomlara yöneliktir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seks hormonları ve genital sistem modülatörleri, gonadotropinler.
ATC kodu: G03GA30.

PERGOVERIS, genetik mühendisliği yoluyla çin hamsteri over (CHO) hücrelerinde üretilen bir rekombinant insan folikül uyarıcı hormon ve luteinize hormon preparatıdır.

Etki mekanizması

Luteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH), gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) yanıt olarak ön hipofiz bezinden salgılanır ve folikül gelişimi ve ovülasyonda tamamlayıcı bir rol oynar. Teka hücrelerinde LH, aromataz tarafından östradiole (E2) dönüştürülmek üzere granüloza hücrelerine aktarılan androjenlerin salgılanmasını uyarır. Granüloza hücrelerinde FSH yumurtalık foliküllerinin gelişimini uyarırken, LH etkisi folikül gelişimi, steroidogenez ve olgunlaşmada rol oynar.

Farmakodinamik etkiler

İnhibin ve östradiol seviyeleri r-hFSH uygulamasından sonra yükselir ve ardından foliküler gelişim indüklenir. İnhibin serum seviyesindeki artış hızlıdır ve r-hFSH uygulamasının üçüncü günü gibi erken bir zamanda gözlemlenebilirken, östradiol seviyeleri daha fazla zaman alır ve ancak tedavinin dördüncü gününden itibaren bir artış gözlemlenir. Toplam foliküler hacim, yaklaşık 4 ila 5 günlük r hFSH dozundan sonra artmaya başlar ve hasta yanıtına bağlı olarak, maksimum etkiye gonadotropin uygulamasının başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra ulaşır. r-hLH uygulamasından kaynaklanan birincil etki, r-hFSH'nin foliküler büyüme üzerindeki etkisini artıran, doza bağlı bir E2 salgılanması artışıdır.

Klinik etkililik

Klinik çalışmalarda, ciddi FSH ve LH eksikliği olan hastalar, merkezi bir laboratuvarla ölçülen endojen serum LH seviyesinin <1,2 IU/L olması ile tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda, ovulasyon oranı siklus başına % 70-75'dir. Bununla birlikte, farklı laboratuvarlarda yapılmış LH ölçümleri arasında değişiklikler olabileceği dikkate alınmalıdır.

Bir klinik çalışmada, hipogonadotropik hipogonadizmlili ve endojen serum LH konsantrasyonu 1.2 IU/L olan kadınlarda uygun r-hLH (lutropin alfa) dozu araştırılmıştır. Günlük 75 IU r-hLH dozu (150 IU follitropin alfa (r-hFSH) ile kombinasyonda) yeterli foliküler gelişim ve östrojen üretimi ile sonuçlanmıştır. Günlük 25IU r-hLH dozu (150 IU follitropin alfa (r-Hfsh) ile kombinasyonda) ise yeterli folikül gelişimini sağlayamamıştır.

Bu yüzden, PERGOVERIS'in 1 flakondan daha az uygulanması, yeterli foliküler gelişimin sağlanması için gerekli LH aktivitesini garanti etmeyebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

PERGOVERIS ile yapılan klinik çalışmalar dondurularak kurutulmuş bir formülasyon ile gerçekleştirilmiştir. Dondurularak kurutulmuş ve sıvı formülasyon arasındaki karşılaştırmalı bir klinik çalışma, iki formülasyon arasında biyoeşdeğerlik olduğunu göstermiştir.

Eş zamanlı uygulandığında follitropin alfa ve lutropin alfa arasında farmakokinetik etkileşim yoktur.

Follitropin alfa

Emilim:

Subkutan uygulama sonrasında mutlak biyoyararlılık yaklaşık %66'dır ve görünür terminal yarılanma ömrü 24 ila 59 saat arasındadır. Tekrarlanan uygulamalar sonrasında follitropin alfa üç kat birikerek 3-4 gün içinde kararlı duruma ulaşmaktadır.

Dağılım:

Follitropin alfa, intravenöz uygulama sonrasında, başlangıçta 2 saatlik yarı ömür ile ekstraselüler sıvı aralığına dağılır. Dağılımın kararlı durum hacmi 9-11 L'dir.

Biyotransformasyon:

Follitropin alfa uygulamasının ardından FSH metabolizması insanlarda çalışılmamıştır.

Eliminasyon:

14-17 saatlik terminal yarı ömür ile vücuttan atılır.

Toplam klirens 0.6 L/saattir ve follitropin alfa dozunun yaklaşık %12'si idrar ile atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Subkutan uygulamadan sonra doz doğrusallığı ve orantılılığı 900 IU'ya kadar kanıtlanmıştır.

Lutropin alfa

Emilim:

Subkutan uygulamayı takiben, bağıl biyoyararlanım yaklaşık %56'dır ve terminal yarı-ömrü 8-21 saat aralığındadır. Subkutan uygulamadan sonra doz orantılılığı 450 IU'ya kadar gösterilmiştir. Lutropin alfanın tek ve tekrarlanan uygulamaları sonrasında lutropin alfanın farmakokinetiği karşılaştırılabilir ve lutropin alfanın akümülyasyon oranı minimaldir.

Dağılım:

Intravenöz uygulamayı takiben, lutropin alfa yaklaşık 1 saatlik başlangıç yarılanma ömrüyle hızla dağılır ve yaklaşık 9-11 saatlik plazma terminal yarılanma ömrü ile vücuttan atılır. Dağılımın kararlı durum hacmi 5-14 L aralığındadır.

Biyotransformasyon:

Bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Toplam klirens 1.7-1.8 L/saat aralığındadır ve dozun % 5'den azı idrar ile atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Lutropin alfa Eğri Altındaki Alan (EAA) ile tayin edildiği gibi, doğrudan uygulanan doza bağlı lineer farmakokinetik gösterir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, güvenlik farmakolojisine ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Sakaroza

Polisorbat 20

Metiyonin

Disodyum fosfat dihidrat

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Fosforik asit, konsantre (pH ayarı için)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf-ömrü

Açılmamış flakonlar:

36 ay.

Sulandırılmış çözelti:

PERGOVERIS, ilk açılma ve hazırlanmasını takiben hemen ve tek kullanım içindir. Bu nedenle, ürün açıldıktan ve sulandırıldıktan sonra saklanmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz: Bromobutil kauçuk tıpa ve alüminyum flip-off kapaklı 3 ml Tip 1 cam flakon.
1 flakon 11 mikrogram r-hFSH ve 3 mikrogram r-hLH içerir.

Çözücü: Teflon kaplı kauçuk tıpa ve alüminyum flip-off kapaklı 3 ml Tip 1 cam flakon.
1 flakon çözücü 1 ml enjeksiyonluk su içerir.

Ürün 1, 3 veya 10'luk flakonlarda ve yine aynı miktarda çözücü flakon ile sunulur.

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

İlk açılma ve hazırlanmasını takiben hemen ve tek kullanım içindir.

Sulandırma

Sulandırılmış çözeltinin pH'sı 6.5-7.5'dir.

PERGOVERIS, kullanmadan hemen önce çözücü ile sulandırılmalı ve nazikçe döndürerek karıştırılmalıdır.

Hazırlanan çözelti partikül içeriyorsa ya da berrak değilse uygulanmamalıdır.

PERGOVERIS follitropin alfa ile karıştırılabilir ve tek enjeksiyon olarak uygulanır.

Uygulama yolu ve metodu:

- PERGOVERIS deri altına enjeksiyon yoluyla (subkutan) kullanım içindir. Ciltte tahrişi önlemek için her gün farklı bir enjeksiyon yeri seçiniz.
- İlacın ambalajında bir toz ve bir sıvı bulunmaktadır. Bunları karıştırarak derhal kullanmanız gerekmektedir.
- Doktorunuz veya hemşireniz ilacınızı nasıl hazırlayacağınızı ve enjekte edeceğinizi gösterecektir.
- Eğer PERGOVERIS'i güvenli bir şekilde uygulayabileceğinize kanaat getirirlerse, bundan sonrasında ilacınızı evinizde kendiniz hazırlayabilir ve enjekte edebilirsiniz. Eğer PERGOVERIS'i kendi kendinize uygulayacaksanız lütfen aşağıdaki talimatları dikkatli bir şekilde okuyunuz.

PERGOVERIS'in hazırlanışı ve kullanılışı

İlacınızı hazırlamaya başlamadan önce aşağıdaki yönlendirmelerin tamamını okuyunuz.

Enjeksiyonunuzu her gün aynı saatte yapınız.

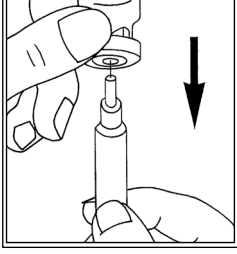
1. Ellerinizi yıkayınız ve uygulamayı yapmak için temiz bir alan bulunuz
 - Ellerinizin ve kullandığınız araçların olabildiğince temiz olması önemlidir.
 - Temiz bir masa veya mutfak tezgahı uygun bir alandır.
2. İhtiyacınız olan her şeyi hazırlayınız ve temiz bir alan üzerine koyunuz:
 - 1 flakon toz PERGOVERIS
 - 1 flakon enjeksiyonluk su (çözücü)

Paket içinde sağlanmayan, gerekli diğer malzemeler:

- 2 alkollü pamuk
- 1 boş şırınga (enjeksiyon için)
- 1 iğne (ilacın hazırlanması için)

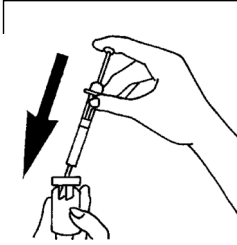
- 1 ince uçlu iğne (deri altına enjeksiyon için)
- Kesici malzeme atık kabı (cam ve iğnelerin güvenli şekilde atılması için)

3. Çözeltinin hazırlanışı



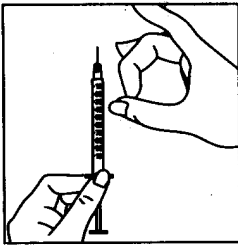
- Su dolu (çözücü) flakondaki koruyucu kapağı çıkarınız.
- İlacınızı hazırlamak için kullanacağınız iğneyi şırıngaya takınız.
- Yaklaşık olarak 1 ml işaretli yere kadar pistonu çekerek şırıngaya biraz hava çekiniz.
- İğneyi flakona yerleştiriniz pistonu iterek havayı çıkarınız.
- Flakonu başaşağı çeviriniz ve tüm çözücüü nazik bir biçimde çekiniz.

4. Dozun enjekte edilmesi

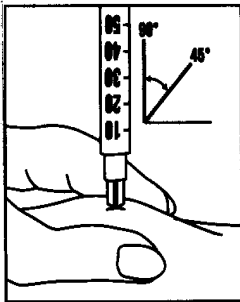


- PERGOVERIS tozunu içeren flakondaki koruyucu kapağı çıkarınız.
- Şırıngayı alınız ve şırınga içindeki çözücüü toz içeren flakona yavaşça enjekte ediniz.
- Şırıngayı çıkarmadan, flakonu nazikçe döndürünüz. Çalkalamayınız.
- Toz çözülünce (genellikle hemen çözülür), oluşan çözeltinin berrak olup olmadığını ve partikül içerip içermediğini kontrol ediniz.
- Flakonu başaşağı çeviriniz ve tüm çözeltiyi nazik bir biçimde şırıngaya çekiniz. Partikül olup olmadığını tekrar kontrol ediniz ve çözelti berrak değilse kullanmayınız.

5. Şırınganın enjeksiyon için hazırlanışı



- İğneyi, ince uçlu derialtı enjeksiyon iğnesi ile değiştiriniz.
- Hava kabarcıklarını çıkarınız: Eğer şırınga içinde hava kabarcıkları görürseniz iğneli şırıngayı, ucu yukarı gelecek şekilde havaya doğru tutunuz ve nazikçe şırıngaya fiske atarak tüm havayı uca getiriniz. Tüm hava kabarcıklarının çıkması için pistonu itiniz.



- Çözeltiyi hemen enjekte ediniz. Doktorunuz veya hemşireniz nereye enjekte edeceğinizi (örn:karın, uyluğun ön kısmı) halihazırda size söylemiş olmalıdır. Ciltte tahrişi önlemek için her gün farklı bir enjeksiyon yeri seçiniz.
- Seçtiğiniz bölgeyi alkollü pamuk ile dairesel hareketlerle siliniz.
- Derinizi işaret ve baş parmağınız arasında sıkıştırınız ve iğneyi 45°'den 90°'ye doğru bir açı ile, dart oku atmaya benzer bir hareketle batırınız.
- Size öğretildiği gibi deri altına enjekte ediniz. Doğrudan bir damara enjekte etmeyiniz.

- Çözeltiyi, pistonu yavaşça iterek enjekte ediniz. Tüm çözeltiyi enjekte edene kadar bu işleme devam ediniz.
- Daha sonra iğneyi çekiniz ve cildi yeni bir alkollü pamuk ile dairesel hareketlerle siliniz.

6. Enjeksiyondan sonra

Kullandığınız tüm malzemeyi atınız: Enjeksiyon işlemi bitince tüm iğneleri ve boş flakonları kesici atık kabına koyarak atınız. Kullanılmamış çözeltinin de tümü atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sitesi C2 Apt. No: 2A/20
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

17.12.2015 - 2015/946

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

17.12.2015

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ