

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PUREGON 300 IU / 0.36 ml s.c. enjeksiyon için solüsyon içeren kartuş.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir kartuş, 0.36 ml sulu solüsyonda 300 IU rekombinant folikül stimulan hormon (FSH) etkin maddesini içerir.

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kadında:

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

- Klomifen sitrat tedavisine cevap vermeyen anovulasyonlu kadınlarda (polikistik over sendromu, PCOS, dahil olmak üzere)
- Yardımla üreme programlarında [(örn. *in vitro* fertilizasyon /embriyo transferi (IVF/ET), gamet intra-fallopian transfer (GIFT) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)] çoklu folikül oluşturmak amacıyla kontrollü hiperstimülasyon sağlamak.

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. Pen ile normal şırıngaya göre ortalama olarak %18 daha fazla FSH verildiği saptanmıştır. Bu durum bir tedavi siklusu içinde normal şırınga ve pen enjektör arasındaki geçişte kısmen alakalı olabilir. Özellikle şırıngadan pene geçilirken, çok yüksek dozlar verilmemesi için küçük doz ayarlamaları gerekebilir.

Kadında doz:

Overlerin dışardan verilen gonadotropinlere karşı oluşturduğu yanıt kişiden kişiye büyük değişiklikler göstermektedir. Bu da standart bir doz şemasını imkansız kılar. Uygulanan doz, overlerin yanıtına bağlı olarak hastaya göre düzenlenmelidir. Bu şekilde doz ayarlamasında ultrasonografi ve estradiol düzeylerinin takibi önemli rol oynar.

PUREGON ve üriner FSH'ın karşılaştırmalı çalışmalarında PUREGON'un üriner FSH'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Pre-ovulatuvar şartların sağlanmasında PUREGON'a daha düşük total dozda, daha kısa tedavi süresince gerek duyulmuştur. Bu nedenle PUREGON dozunun üriner FSH'a göre düşük tutulması uygun olabilir. Bu sayede foliküler gelişiminin daha iyi sağlanmasının yanında istenmeyen over hiperstimulasyon riski de en aza indirilmiş olacaktır.

PUREGON ile elde edilen klinik tecrübeler tüm endikasyonlarda üç tedavi siklusundan sağlanan verilerle oluşturulmaktadır. IVF ile elde edilen genel tecrübeler ilk dört denemede başarı oranının sabit kaldığını, daha sonraki denemelerde ise başarı oranının gittikçe düştüğünü göstermektedir.

Anovulasyon:

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

Daha sonra PUREGON uygulaması kesilerek insan korionik gonadotropini (hCG) ile ovulasyon sağlanmaya çalışılır.

Yanıt veren folikül sayısı çok fazlaysa ya da estradiol düzeyleri çok hızlı artış gösteriyorsa (arka arkaya 2 veya 3 gün estradiol 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-ovulatuvar folikülün olması çoğul gebelik riski taşır. Bu durumda hCG verilmemeli, çoğul gebeliği önlemek için de o siklusta gebelikten kaçınılmalıdır.

Yardımla üreme programlarında kontrollü over hiperstimulasyonu:

Pek çok uyarıcı protokol uygulanmaktadır. Başlangıç dozu olarak en az dört gün boyunca 100-225 IU önerilir. Daha sonra, over cevabına bakılarak doz hastaya göre ayarlanır. Klinik çalışmalarda 75-375 IU'lık idame dozunun 6 ile 12 gün devam edilmesi yeterli bulunmuştur. Bazen tedavi süresinin uzatılması gerekebilir.

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

Overlerin verdiği yanıt ultrasonografi ve plazma estradiol düzeylerinin ölçümü ile takip edilir. Ultrasonografi ile değerlendirmede 16-20 mm arasında en az üç folikül saptandığında ve 18 mm'den büyük olan (plazma düzeyleri yaklaşık 300-400 pikogram/ml (1000-1300 pmol/l)) her folikül için iyi bir estradiol yanıtı izlenirse, folikül gelişiminin son fazı hCG verilerek indüklenir. Oosit elde edilmesi 34-35 saat sonra planlanır.

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. Son klinik tecrübeler spermatogenezin gerçekleşmesi için tedaviye 18 ay ya da daha uzun süre devam etmenin gerekli olabileceğini göstermektedir.

Uygulama şekli:

Kartuşlardaki enjeksiyonluk PUREGON solüsyonu, PUREGON Peni ile kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve subkütan yoldan uygulanmalıdır. Lipoatrofinin önlenmesi için enjeksiyon yeri değiştirilmelidir.

Doktor tarafından gerekli açıklamalar yapılmışsa, PUREGON'un enjeksiyonu hasta tarafından yapılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

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

Böbrek/Karaciğer yetmezliği PUREGON'un kullanımı önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar*Erkekler ve kadınlar için*

- Herhangi bir yardımcı maddeye veya etkin maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Over, meme, uterus, testis, hipofiz ya da hipotalamus kaynaklı tümörler.
- Primer gonadal yetmezlik

Kadınlar için ek olarak

- Gebelik
- Tanı konmamış vajinal kanama.
- Polikistik over sendromuna (PCOS) bağlı olmaksızın gelişen over kistleri ya da büyümüş overler.
- Gebelikle bağdaşması mümkün olmayan üreme organlarının malformasyonları.
- Gebelikle bağdaşmayan rahimdeki fibroid tümörler.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- PUREGON eser miktarda streptomisin ve/veya neomisin içerebilir. Bu antibiyotikler, aşırı duyarlı kişilerde hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir.
- Tedavi ile kontrol altında olmayan gonad-dışı endokrinopatiler (örn. tiroid, adrenal ya da hipofizer bozukluklar) ekarte edilmelidir.

Kadınlarda

- İstenmeyen over hiperstimulasyonu: Tedaviden önce ve tedavi sırasında belli aralıklarla bayan hastaların foliküler gelişimi ultrasonografi ile değerlendirilmeli ve estradiol

düzeyleri takip edilmelidir. Çok sayıda folikül gelişiminin yanında estradiol düzeyleri de hızla yükselebilir (iki üç gün boyunca ikiye katlanma oranından daha fazla artabilir). Over hiperstimulasyon tanısı ultrasonografi ile konfirme edilebilir. Bu şekilde istenmeyen over hiperstimulasyon oluştuğunda (yani yardımla üreme tekniklerindeki kontrollü over hiperstimulasyon dışında) PUREGON uygulamasına son verilmelidir. Bu durumda gebelikten sakınmak gerekir. Bu nedenle, hCG verilmez, zira hCG uygulaması multipl ovulasyon yanında over hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riskini de artırabilir. Hafif dereceli over hiperstimulasyon sendromunun klinik semptom ve bulguları arasında karın ağrısı, bulantı, diyare ve overlerde orta derecede büyüme ya da kistlerde irileşme bulunur. Karaciğer biyopsisinde morfolojik değişikliklerle birlikte, karaciğer işlev bozukluğu sonucu anormal geçici karaciğer fonksiyon testi sonuçlarının, over hiperstimulasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Şiddetli over hiperstimulasyon sendromu meydana gelen nadir vakalarda hayati tehlike söz konusu olabilir. Bu durumda (ruptüre meyilli) büyük over kistleri, assit, sıklıkla hidrotoraks ve kilo artışı görülebilir. Ender durumlarda OHSS ile ilgili olarak venöz ya da arterial tromboembolizm meydana gelebilir.

- Follitropin beta ile tedavi ve diğer gonadotropinlerle uygulama sonrası over torsiyonu (yumurtalık dönmesi) bildirilmiştir. Bu durum, OHSS, gebelik, önceki abdominal cerrahi, geçmişte over torsiyonu öyküsü, öncesinde veya mevcut over kisti ve polikistik overler gibi diğer risk faktörleriyle ilişkili olabilir. Azalmış kan tedarikinden dolayı over hasarı, erken teşhis ve dönmenin (torsiyon) hemen düzeltilmesiyle sınırlandırılabilir.
- Trombosis için risk faktörü taşıyan kadınlar mesela kişisel ya da aile geçmişinde bu durumu gösteren, ciddi obesiteye (Vücut Kitle İndeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) veya trombofiliye sahip olanlar gonadotropinlerle tedavi sırasında veya tedaviyi takiben venöz veya arteriyal trombo embolik olaylar için risk taşıyabilirler. Bu kadınlarda IVF tedavisinin gerekliliğinin yararları riskiyle kıyaslanmalıdır. Ayrıca gebeliğin de trombosis için arttırıcı risk taşıdığı unutulmamalıdır.
- Gonadotropik ilaçlarla yapılan ovulasyon indüksiyonunu takiben oluşan gebeliklerde çoğul gebelik riski artmaktadır. Multipl folikül gelişimini, uygun FSH dozu ayarlamaları engelleyecektir. Özellikle yüksek sayıdaki çoğul gebelikler anne ve bebeklerin riskini arttırır. Tedaviye başlamadan önce hastalar çoğul gebelik potansiyel riskleri konusunda uyarılmalıdır.
- Yardımla üreme programına (özellikle IVF) alınan infertil kadınlarda tubal bozukluklar sıkça görüldüğünden ektopik gebelik riski artabilir. Bu nedenle gebeliğin intrauterin olduğunu konfirme etmek için erken ultrasonografi yapılması önemlidir.
- Yardımla üreme tekniği (YÜT) kullanımından sonra konjenital malformasyonların oluşma derecesi, spontan gebeliklerden biraz daha yüksek olabilir. Bunun ebeveyne ait karakteristik farklılıklara (örneğin anne yaşı, sperm karakteristikleri) ve çoğul gebeliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir. YÜT süresince gonadotropinlerin kullanımının konjenital malformasyonların risk artışıyla ilişkilendirilmesi ile ilgili hiçbir endikasyon yoktur.
- Yardımcı üreme teknikleri kullanan kadınlarda gebelik kaybı oranı, normal popülasyona göre daha yüksektir.
- İnfertilite tedavisi için çeşitli ilaç rejimleri uygulanan kadınlarda over ve diğer üreme sistemine ait iyi ya da kötü huylu neoplazm raporları mevcuttur. İnfertil kadınlarda bu tümörlerin oluşma riskini gonadotropin tedavisinin artırıp arttırmadığına dair açıklama henüz mevcut değildir.

Erkeklerde

- Erkeklerde yükselmiş endojen FSH düzeyleri primer testiküler yetmezliğin göstergesidir. Bu tür hastalar PUREGON/hCG tedavisine cevap vermezler.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klomifen sitrat ile PUREGON'un birlikte kullanımı folikül cevabını arttırabilir. GnRH agonisti ile hipofizer desensitizasyon oluşturulduktan sonra yeterli folikül gelişimini sağlayabilmek için daha yüksek doz PUREGON kullanmak gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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 kontraendikedir.

Hamilelik sırasında maruz kalma durumunda, klinik veriler rekombinant FSH'ın teratojenik etkisini dışlamaya yetecek ölçüde değildir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Bu tıbbi ürün infertilite vakalarına endike olduğundan tedavi süresince fertiliteyi pozitif yönde etkiler.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

PUREGON'un intramüsküler ya da subkütan yoldan klinik kullanımı sonrası, enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar olabilir (tedavi edilen hastaların %3'ü). Bu lokal reaksiyonlar

genellikle hafif derecelidir ve kendiliğinden geçer. Nadiren jeneralize hipersensitivite reaksiyonlar gözlenmiştir (PUREGON'la tedavi edilen tüm hastaların yaklaşık %0.2'si).

Kadınların tedavisi

Klinik çalışmalarda, PUREGON ile tedavi edilen kadınların yaklaşık %4'ünde over hiperstimulasyon sendromu (OHSS) ile ilişkili semptomlar ve belirtiler bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4.) Pelvik ağrı ve/veya konjesyon, karın ağrısı ve/veya distansiyon, meme şikayetleri ve over büyümesini içeren bu sendromla bağlantılı başka istenmeyen etkiler de gözlemlenmiştir.

Kadınlardaki klinik çalışmalarda, PUREGON ile advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda listendiği şekilde bildirilmiştir.

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 Sınıf	Sıklık	Advers reaksiyon
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	Baş ağrısı
Gastrointestinal bozukluklar	Yaygın	Abdominal distansiyon Abdominal ağrı
	Yaygın olmayan	Abdominal rahatsızlık Kabızlık İshal Bulantı
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	OHSS Pelvik ağrı
	Yaygın olmayan	Meme şikayetleri ¹ Metroraji Over kisti Over büyümesi Over torsiyonu Rahim büyümesi Vajinal hemoraji
Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları	Yaygın	Enjeksiyon yeri reaksiyonu ²
	Yaygın olmayan	Jeneralize hipersensitivite reaksiyonları ³

1. Hassasiyet, ağrı ve/veya engorjman ve meme başı ağrısını içeren meme şikayetleri

2. Morarma, ağrı, kızarıklık, şişme ve kaşıntıyı içeren lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları

3. Eritem, ürtiker, kızarıklık ve kaşıntıyı içeren jeneralize hipersensitivite reaksiyonları.

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

PUREGON/ hCG tedavisi uygulanan hastalar nadir olarak diğer gonadotropinlerde olduğu gibi tromboembolizm ile ilişkilendirilebilir.

Erkeklerin tedavisi

Erkeklerdeki bir klinik çalışmada (30 hastaya uygulanmış), aşağıdaki tabloda listelenen PUREGON ile advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

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 Sınıf	Sıklık ¹	Advers reaksiyon
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	Baş ağrısı
Deri ve subkutanöz doku bozuklukları	Yaygın	Akne Kızarıklık
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	Epididimal kist Jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları	Yaygın	Enjeksiyon yerinde sertleşme ²

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

2. Sertleşme ve ağrıyı içeren enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda PUREGON'un akut toksisitesi ile ilgili bir veri yoktur. Ancak hayvan çalışmalarında PUREGON ve üriner gonadotropinlerin 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: gonadotropinler; ATC kodu: G03G A06

PUREGON rekombinant FSH içermektedir. PUREGON insan FSH alt ünite genleri ile transfekte edilen Çin hamster over hücrelerinin kullanıldığı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Primer amino asid dizilimi doğal insan FSH'ı ile aynıdır. Karbonhidrat zincir yapısında bazı küçük farklılıklar mevcuttur.

FSH normal folikül olgunlaşmasında, gelişmesinde 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 uyarmak için kullanılabilir. Ayrıca yardımla üreme programlarında birden fazla folikül gelişimini sağlamak için de PUREGON kullanılır (örn. *in vitro* fertilizasyon/embriyo transferi [(IVF/ET), gamet intra-fallopian transfer (GIFT) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)]. PUREGON ile tedavi sonrası genellikle hCG verilerek folikül olgunlaşmasının son fazı uyarılarak, mayoz bölünmenin devamı ve folikül çatlaması sağlanır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

PUREGON'un i.m. ya da s.c. uygulamasından yaklaşık 12 saat sonra doruk FSH konsantrasyonuna ulaşılır. PUREGON'un intramusküler uygulamasından sonra maksimum FSH konsantrasyonları erkeklerde kadınlara göre daha yüksek ve daha çabuk olarak elde edilir.

Dağılım:

Enjeksiyon yerinden devam eden 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 tekrarlanmasıyla plazma FSH konsantrasyonları tek doz sonrasına oranla 1.5-2.5 kat daha yükseğe ulaşabilir. Bu artış ile terapötik FSH konsantrasyonlarına ulaşılabilir.

PUREGON'un i.m. ve s.c. uygulanımı arasında önemli farmakokinetik farklılık yoktur. Her ikisinde de mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %77'dir. Rekombinant FSH, biyokimyasal olarak insan üriner FSH'a çok benzer olup aynı şekilde dağılır.

Biyotransformasyon :

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

Eliminasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda uygulanan tek doz PUREGON'un hiç bir anlamlı toksik etkiye yol açmadığı anlaşılmıştır. Tekrarlanan doz çalışmalarında sıçanlarda (2 hafta) ve köpeklerde (13 hafta) insan dozunun 100 katı kadar PUREGON kullanılmasına karşın hiçbir anlamlı toksik etki görülmemiştir. PUREGON, insan lenfositleriyle yapılan Ames testinde ya da *in vitro* kromozom aberasyon testinde mutajenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

PUREGON enjeksiyon için solüsyon içeriği; sukroz, sodyum sitrat, L-methionine, polisorbata 20, benzil alkol ve enjeksiyonluk su içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Karşılaştırmalı çalışmaların olmaması nedeniyle, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Kauçuk kapak bir kez delindikten sonra ürün en fazla 28 gün kullanılabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Eczacı tarafından saklama koşulu

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

Hasta tarafından saklama koşulu

İki şekilde olabilir:

1. Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C), dondurmayınız.

2. 25°C de veya 25°C nin altında, bir defaya mahsus maksimum 3 ay saklanabilir.

Kartuşları ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PUREGON enjeksiyon için Solüsyon kutuları, 1 adet PUREGON kartuş ve PUREGON pen ile birlikte kullanılmak üzere 6 adet iğneden oluşur. Kartuşlar, kauçuk piston ve kauçuk içli alüminyum crimp-cap'lı renksiz (tip 1) hidrolitik camdan oluşmuştur.

Kartuşlar, her ml sulu solüsyonda 833 IU FSH aktivitesi içerir. Net 300 IU'luk kartuşlar 0.480 ml sulu solüsyonda minimum 400 IU içermektedir.

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 Solüsyon, PUREGON Peni ile kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Peni kullanma talimatları dikkatle uygulanmalıdır.

Enjeksiyon öncesi hava kabarcıkları kartuşdan temizlenmelidir.

Boş kartuşlar tekrar doldurulmalıdır.

PUREGON kartuşlar, kartuş içinde başka ilaçla karıştırılmak üzere hazırlanmamışlardır.

Enjeksiyonun hemen ardından kullanılan iğneler atılmalıdır.

Tedavi sonunda, kullanılmamış ilaç ve artık malzeme yerel koşullar çerçevesinde imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri

No:127 B Blok Kat:8

Esentepe 34394 İSTANBUL

Tel: (0212) 336 10 00

Fax: (0212) 215 27 33

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