

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREGNYL 500 IU im/sc Enjeksiyon için Liyofilize Toz içeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: PREGNYL enjeksiyona yönelik dondurularak kurutulmuş bir tozdan ve solüsyonun hazırlanması için bir solventten oluşmaktadır. Gebe kadınların idrarından elde edilen etken madde [insan koriyonik gonadotropin (hCG)] lüteinizan hormon (LH) aktivitesine sahiptir. Bir ampül 500 IU hCG ihtiva etmektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için toz ve solvent. Toz; beyaz, kuru toz veya kektir. Solvent; berrak ve renksiz sulu solüsyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kadınlarda:

- Anovülasyona veya folikül olgunlaşmasındaki bozukluklara bağlı subfertilite durumlarında ovülasyon indüksiyonu
- Kontrollü over hiperstimülasyon programlarında (tıbbi destekli üreme teknikleri için) foliküllerin ponksiyon için hazırlanması.
- Luteal faz desteği.

Erkeklerde:

- Hipogonadotropik hipogonadizm (aynı şekilde idiyopatik disspermi olgularında da gonadotropinlere pozitif yanıt saptanmıştır).
- Yetersiz gonadotropik pitüiter fonksiyonu ile bağlantılı gecikmiş ergenlik.
- Anatomik tıkanmaya bağlı olmayan kriptorşidizm.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kadınlarda dozaj:

- Anovülasyona veya folikül olgunlaşmasındaki bozukluklara bağlı subfertilite durumlarında ovülasyon indüksiyonu.

Genel olarak bir FSH içerikli preparatla yapılan tedaviyi tamamlamak için 5000-10000 I.U. PREGNYL.

- Kontrollü over hiperstimülasyon programlarında foliküllerin ponksiyon için hazırlanması: Genel olarak bir FSH içerikli preparatla yapılan tedaviyi tamamlamak için 5000-10000 I.U. PREGNYL.
- Luteal faz desteği: Her biri ovülasyondan veya embriyo transferinden sonra yapılabilecek (örneğin ovülasyon indüksiyonunu takiben 3, 6. ve 9'uncu günlerde) 2-3 kez 1000-3000 I.U. enjeksiyonu.

Erkeklerde dozaj:

- Hipogonadotropik hipogonadizm: Haftada iki veya üç sefer 1000-2000 I.U. PREGNYL. Ana şikayetin subfertilite olması halinde PREGNYL ilave bir follitropin (FSH) içerikli preparat ile birlikte haftada iki-üç sefer uygulanabilir. Bu tedavi, spermatogenezde herhangi bir düzelme beklenmeden önce en az üç ay boyunca devam ettirilmelidir. Tedavi sırasında testosteron replasman terapisine ara verilmelidir. Düzelme sağlandıktan sonra sadece hCG kullanılarak idame ettirilmesi mümkündür.
- Yetersiz gonadotropik pitüiter fonksiyonu ile bağlantılı gecikmiş ergenlik: 1500 I.U haftada iki-üç sefer, en az altı ay boyunca.
- Anatomik tıkanmaya bağlı olmayan kriptorşidizm:
 - 2 yaşından küçüklerde: altı hafta boyunca haftada iki sefer 250 I.U.
 - 6 yaşından küçüklerde: altı hafta boyunca haftada iki sefer 500-1000 I.U.
 - 6 yaşından büyüklerde: altı hafta boyunca haftada iki sefer 1500 I.U.Gerektiği takdirde tedavi tekrarlanabilir.

Uygulama şekli:

Solventin dondurularak kurutulmuş bileşiğe eklenmesini takiben sıvılaştırılmış PREGNYL solüsyonu, intramusküler veya subkütan yoldan yavaş bir şekilde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Yeterli veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon: Erkek çocuklarında, yetersiz gonadotropik pitüiter fonksiyonu ile bağlantılı gecikmiş ergenlik ve anatomik tıkanmaya bağlı olmayan kriptorşidizm tedavisinde kullanılmaktadır.

Geriatrik popülasyon: PREGNYL'in geriatrik popülasyonda kullanımını yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İnsan gonadotropinlerine veya PREGNYL'in bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Örneğin erkekte prostat kanseri veya meme kanseri, kadında, over, meme ve rahim kanseri benzeri bilinen veya şüphelenilen cinsiyet hormonu bağımlı tümörler.
- Gebelik ile bağdaşmayan cinsiyet organı malformasyonları.
- Gebelik ile bağdaşmayan uterus fibroid tümörleri.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kadınlarda:

- Gonadotropik preparatlarla ovülasyon indüksiyonu sonrası oluşan gebeliklerde çoklu gebelik riski artmaktadır.
- Yardımcı üreme teknikleri ve özellikle de IVF uygulanan infertil kadınlarda tüp anomalileri sık olarak görüldüğünden dış gebelik insidansı da artış gösterebilir. Bu nedenden ötürü gebeliğin rahim içi olduğunun erken dönemde ultrasonla teyit edilmesi önem taşımaktadır.
- Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) uygulanan kadınlarda gebelik kaybı oranı, normal popülasyona göre daha yüksektir.
- Kontrolsüz non-gonadal endokrinopati olup olmadığı (örneğin tiroid, adrenal veya pituiter bozukluklar) ekarte edilmelidir.
- Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) sonrası konjenital malformasyonların insidansı, spontan gebelikler sonrasındakine göre biraz artabilir. Bu hafif artmış insidansın ebeveyne ait özelliklerdeki (ör., anne yaşı, sperm özellikleri) farklılıklarla ilişkili olabileceği ve YÜT sonrası çoklu gebeliklerin insidansının artacağını düşündürür. YÜT süresince gonadotropinlerin kullanımı, konjenital malformasyonların artan riskiyle ilişkili bulunmamıştır.
- İstenmeyen over hiperstimülasyonu: Anovülasyon veya folikül olgunlaşma bozukluklarına bağlı subfertilite tedavisi gören hastalarda ilk olarak FSH içerikli bir preparatın uygulanması istem dışı over hiperstimülasyonuna neden olabilir. Bu nedenden ötürü, FSH tedavisinden önce ve FSH tedavisi sırasında düzenli aralıklarla folikül gelişimi ultrasonla değerlendirilmeli ve estradiol seviyesi saptanmalıdır. Estradiol seviyesi çok hızlı bir artış göstererek iki veya üç müteakip gün içerisinde günde iki katından daha yükseğe çıkabilir ve bazı durumlarda aşırı derecede yüksek değerlere ulaşabilir. İstem dışı over hiperstimülasyonunun teşhisi, ultrason incelemesi ile teyit edilebilir. Bu istem dışı over hiperstimülasyonunun meydana gelmesi halinde (yani IVF/ET, GIFT veya ICSI'ye hazırlık tedavisinin bir parçası olmaksızın) FSH içerikli preparatın uygulaması derhal kesilmelidir. Bu durumda gebelikten kaçınılmalı ve bu aşamada LH-aktif bir gonadotropin'in uygulanması, multipl ovülasyona ek olarak, over hiperstimülasyon sendromunu (OHSS) indükleyebileceğinden PREGNYL verilmemelidir. Bu uyarı özellikle polikistik over hastalığı olan hastalar için önem taşımaktadır. Hafif over hiperstimülasyon sendromunun klinik semptomları gastrointestinal sorunlar (ağrı, bulantı, ishal), ağrılı göğüsler ve hafif ile orta dereceli over ve over kisti büyümesidir. Karaciğer biyopsisinde görülen morfolojik değişikliklerin eşlik edebildiği hepatik disfonksiyonu düşündüren, geçici karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin, over hiperstimülasyon sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bazı nadir durumlarda ağır over hiperstimülasyonu gelişebilir ve bu durum yaşamı tehdit eder nitelikte olabilir. Bu durumda tipik olarak büyük over kistleri (rüptür eğilimli), assit, kilo artışı, sıklıkla hidrotoraks ve bazen tromboembolik olaylar görülmektedir.
- Kişisel veya ailesel öykü, ciddi obezite (Vücut Kitle İndeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) veya trombofili gibi tromboz için risk faktörleri tanımlanan kadınlarda, gonadotropinler ile tedavi süresince veya sonrasında, venöz veya arteriyel tromboembolik olaylar artabilir. Bu kadınlarda IVF tedavisinin yararlılığının risklere karşı değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak gebeliğin kendisinin aynı zamanda artan tromboz riski taşıdığı bilinmelidir.
- PREGNYL kilo verme için kullanılmamalıdır. hCG'nin yağ metabolizması, yağ dağılımı

veya iřtah üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

Erkeklerde:

hCG tedavisi androjen üretiminde artışa yol açmaktadır. Bu nedenden ötürü:

- Latent veya aşıkarp kalp yetmezliği, böbrek bozukluğu, hipertansiyon, epilepsi veya migreni (veya bu rahatsızlıklar öyküsü) olan hastalar, androjen üretimindeki artışa bağlı agrevasyon veya rekürans gelişebileceğinden yakın tıbbi takip altında tutulmalıdır.
- hCG, prematür epifiz kapanmasının veya erken cinsel gelişimin önlenmesi için puberte öncesi erkek çocuklarda dikkatle kullanılmalıdır. İskelet gelişimi, düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçlar ile PREGNYL'in etkileşimleri araştırılmamıştır; yaygın kullanılan tıbbi ürünler ile etkileşimler bundan dolayı dışlanamaz.

Tedavi sonrası, PREGNYL serum/üriner hCG'nin immunolojik olarak saptanması, on gün sonrası için yanlış pozitif gebelik testi sonucuna neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: PREGNYL'in diğer ilaçlarla etkileşimi ile ilgili olarak herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Dođum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PREGNYL (sadece luteal faz desteği için kullanılabilir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

PREGNYL gebelikte luteal faz desteği için kullanılabilir, fakat daha sonrası için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

PREGNYL'in üreme yeteneği/Fertilite üzerine etkileri Bölüm 4.1'de detaylı olarak anlatılmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilindiđi kadarıyla bu ilacın uyanıklık ve konsantrasyon üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İmmün sistem rahatsızlıkları:

Nadir durumlarda jenaralize döküntü veya ateş olabilmektedir.

Genel rahatsızlıklar ve uygulama yerindeki reaksiyonlar:

PREGNYL enjeksiyon yerinde, morarma, ağrı, kızarıklık, şişme ve kaşıntı benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı durumlarda çoğunlukla enjeksiyon yerinde ağrı ve/veya döküntü şeklinde alerjik reaksiyonlar olduğu da bildirilmektedir.

Kadınlarda:

Vasküler rahatsızlıklar:

Nadir durumlarda, genellikle ciddi OHSS ile bağlantılı olan tromboembolizm, FSH/hCG tedavisi ile ilişkilendirilir.

Respiratuvar, torasik ve mediastinal rahatsızlıklar:

Ciddi OHSS'nin bir komplikasyonu olan hidrotoraks.

Gastrointestinal rahatsızlıklar:

Orta OHSS ile ilişkili abdominal ağrı, bulantı ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar. Ciddi OHSS'nin bir komplikasyonu olan assit.

Üreme sistemi ve meme rahatsızlıkları:

İstem dışı over hiperstimülasyonu, orta ve şiddetli over hiperstimülasyon sendromu (OHSS, bakınız bölüm 4.4). Hafif OHSS ile ilişkili ağrılı memeler, overlerin küçükten orta büyüklüğe genişlemesi ve over kistleri. Büyük over kistleri (rupture eğilimli), genellikle şiddetli OHSS ile ilişkilidir.

Araştırmalar:

Şiddetli OHSS'nin bir özelliği olan kilo kaybı.

Erkeklerde:

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yüksek dozların uygulanmasını takiben bazı nadir durumlarda su ve sodyum tutulumu görülebilmektedir; bu durum aşırı androjen üretiminin neticesi olarak kabul edilmektedir.

Üreme sistemi ve meme rahatsızlıkları:

hCG tedavisi sporadik olarak jinekomastiye yol açabilmektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Üriner gonadotropin preparatlarının akut toksisitesinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, hCG'nin yüksek dozunun over hiperstimülasyon sendromuna neden olma ihtimali mevcuttur (OHSS, bakınız bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler:

Farmakoterapötik grup: gonadotropinler: ATC kodu G03G A01

PREGNYL, LH aktivitesine sahip hCG ihtiva etmektedir. LH normal dişi ve erkek gamet gelişimi ve matürasyonunda ve gonadal steroid üretiminde hayati önem taşımaktadır.

Kadınlarda:

PREGNYL folikül gelişiminin son evresinin indükte edilerek ovülasyonun sağlanması için endojen döngü ortası LH pikinin yerine geçmek üzere uygulanmaktadır. PREGNYL aynı zamanda luteal evre sırasında endojen LH'ın yerine geçmek üzere de verilmektedir.

Erkeklerde:

PREGNYL testosterone üretiminin desteklenmesi için Leydig hücrelerini stimüle etmek için uygulanmaktadır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim ve Dağılım: Maksimum hCG plazma seviyesine erkeklerde, tekli IM veya SC, hCG enjeksiyonunu takiben sırasıyla yaklaşık altı ve on altı saat sonra ve kadınlarda yaklaşık 20 saat sonra ulaşılmaktadır. hCG'nin IM ve SC uygulamasının Emilim miktarı dahil biyoeşdeğer olduğu saptanmıştır. Bireyler arası büyük değişkenlik görülebilmekle birlikte, IM. enjeksiyonunu takiben cinsiyete bağlı farklılık kadınlarda erkeklere göre daha fazla olan gluteal yağlanmaya bağlı olabilir.

Biyotransformasyon: hCG yaklaşık yüzde 80 oranında, ağırlıklı olarak böbreklerde metabolize edilmektedir.

Atılım: hCG'nin IM ve SC uygulamasının, Emilim derecesi ve yaklaşık 33 saat düzeyindeki görünür eliminasyon yarılanma ömrü dikkate alındığında biyoeşdeğer olduğu saptanmıştır. Önerilen doz rejimleri ve eliminasyon yarılanma ömrü bazında, kümülasyon (birikme) oluşması beklenmemektedir. Atılım, ağırlıklı olarak renal yoldan gerçekleşir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ayrıntılı bilgi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi:

Enjeksiyon tozu: mannitol, disodyum hidrojen fosfat, sodyum dihidrojen fosfat ve sodyum karboksimetilselülöz ihtiva etmektedir.

Solvent ampülü sodyum klorür (9 mg) ve enjeksiyona yönelik su (1 ml) ihtiva etmektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

PREGNYL'in raf ömrü 36 aydır.

PREGNYL, ambalaj üzerinde belirtilen son kullanım tarihine dek kullanılabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

PREGNYL karanlık bir ortamda, 2°-15°C arasında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PREGNYL 500 ampül, 500 I.U. hCG'ye karşılık gelen enjeksiyonluk toz ihtiva etmektedir.

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

Enjeksiyona yönelik toza solvent ilave edilerek solüsyon hazırlanmaktadır.

Açılan ampülün, içeriğin sterilitesi garanti edilebilecek şekilde tekrar kapatılması mümkün olmadığından solüsyon hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

Herhangi kullanılmayan ürün veya atık materyal yerel kullanıma uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Schering –Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş.

Maya Plaza Yıldırım Oğuz Göker Cad.

34335 Akatlar - İSTANBUL

Tel : 00 90 212 350 68 00

Faks : 00 90 212 351 29 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

123/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.1976

Ruhsat yenileme tarihi: 02.12.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ