

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PUREGON 100 IU Enjeksiyon için Solüsyon.

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir flakon, 0.5 ml sulu solüsyonda 100 IU rekombinant folikül stimulan hormon (FSH) [Çin hamster over (CHO) hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi yoluyla üretilen follitropin beta] etkin maddesini içerir. Bu etkin madde 200 IU/ml'ye tekabül eder. Bir flakon 10 mikrogram protein içerir (10000 IU FSH/mg proteine eşdeğer spesifik *in vivo* biyoaktivite).

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk, 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:**

##### **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. Bu dozlar PUREGON ve üriner FSH'nin kullanıldığı karşılaştırmalı klinik çalışmalarda da uygulanmıştır. Bu

çalışmalarda PUREGON'un üriner FSH'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Pre-ovulatar 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-ovulatar 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-ovulatar koşulların sağlandığını gösteren kıstaslardır. Bu duruma ulaşmak için genellikle 7 ila 14 günlük tedavi yeterlidir.

Daha sonra PUREGON uygulaması kesilerek insan koriyonik 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-ovulatar 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:**

Enjeksiyonun ağrılı olmaması ve enjeksiyon yerinden oluşabilecek sızmanın önlenmesi için PUREGON solüsyonu intramüsküler veya subkütan yoldan yavaşça uygulanmalıdır. Lipoatrofinin önlenmesi için de her defasında değişik bir yere subkütan uygulama yapılmalıdır.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Doktor tarafından gerekli açıklamalar yapılmışsa, PUREGON'un subkütan enjeksiyonu hasta ya da eşi tarafından yapılabilir. PUREGON'un bu şekilde uygulanımı sadece iyi motive olmuş, eğitilmiş ve uyumlu hastalar için düşünülmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Geriyatrik 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
- Tanısı 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 kontrendikedir.

Hamilelik sırasında maruz kalma durumunda, klinik veriler rekombinant FSH'nin 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 derecededir 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).

<b>Sistem Organ Sınıf</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Advers reaksiyon</b>
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 <sup>1</sup> Metroraji Over kisti Over büyümesi Over torsiyonu Rahim büyümesi Vajinal hemoraji
Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları	Yaygın	Enjeksiyon yeri reaksiyonu <sup>2</sup>
	Yaygın olmayan	Jeneralize hipersensitivite reaksiyonları <sup>3</sup>

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 listenen FERTAVİD 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 <sup>1</sup>	Advers reaksiyon
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	Başağrısı
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 reaksiyon <sup>2</sup>

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 güvenilirlik 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, polisorbata 20, L-metionin ve enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

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

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

Bir flakonun içeriği, kauçuk tıpanın delinmesinden hemen sonra kullanılmalıdır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

*Eczacı tarafından saklama koşulu*

2°C-8°C de buzdolabında saklayınız, dondurmayınız.



*Hasta tarafından saklama koşulu*

İki şekilde olabilir:

1. 2°C-8°C de buzdolabında saklayınız, dondurmayınız.
2. 25°C de veya 25°C nin altında, bir defaya mahsus maksimum 3 ay saklanabilir. Flakonları ambalajında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PUREGON Enjeksiyon için solüsyon kutuları 0.5 ml sulu solüsyon 1 flakondan oluşur. PUREGON Enjeksiyon için solüsyon, renksiz 3 ml'lik enjeksiyonluk Tip 1 hidrolitik dayanıklı cam flakonlara doldurulup, klorobutil kauçuk tıpa ile kapatılmıştır.

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

Çözelti içinde parçacıklar varsa ya da çözelti berrak değilse ilaç kullanılmamalıdır. Bir flakon içeriği kauçuk tıpa delinir delinmez kullanılmalıdır. Kullanılmayan ürün veya atık materyaller yerel koşullara göre atılmalıdır.

#### **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)**

118/95

#### **9. İLK RUHSAT/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2005  
Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**