

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MERIONAL® 75 IU Enjeksiyonluk Liyofilize Toz

Steril

2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Menotropin 75 IU

[75 IU İnsan folikül stimülan hormonu (FSH) ve 75 IU luteinizan hormona (LH) tekabül eden insan menopozal gonadotropini (HMG)]

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 10 mg

Sodyum klorür % 0,9

Laktoz monohidrat sığır sütünden elde edilmektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3- FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Toz: Beyaz renkte liyofilize toz

Çözücü: Berrak renksiz çözelti

4- KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1- Terapötik endikasyonlar

MERIONAL®,

- Adet görmeyen ya da düzensiz adet gören kadınlar dahil, klomifen sitrat ile tedaviye yanıt alınamayan kadınlarda anovulasyon (polikistik over sendromu (PKOS) dahil) durumunda,
- Kadınlarda, in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gametlerin fallop tüplerine transferi (GIFT) ve zigotların fallop tüplerine transferi (ZIFT) gibi yardımcı üreme tekniklerinde, çoklu folikül gelişimini uyarmak için, kontrollü over stimülasyonunda,
- Doğuştan veya sonradan edinilmiş hipogonadotropik hipogonadizimli erkek hastalarda spermatogenezin uyarılması için insan koriyonik gonadotropini (hCG) tedavisiyle birlikte, endikedir.

4.2- Pozoloji ve uygulama şekli,

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Anovulasyonlu kadınlarda (PKOS dahil):

Anovulasyon (PKOS dahil) durumunda, MERIONAL® tedavisinin amacı hCG uygulandıktan sonra yumurtanın salıverileceği olgun tek bir Graaf folikülü geliştirmektir. MERIONAL® günlük enjeksiyonlar halinde uygulanabilir. Adet gören hastalarda tedaviye adet siklusunun ilk 7 günü içerisinde başlanmalıdır.

Doz, ultrason ve/veya serumdaki östradiol düzeyi ile folikül büyüklüğünün ölçülmesi ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre bireysel olarak belirlenmelidir. Yaygın olan uygulama tedaviye 75-150 IU dozda MERIONAL® ile başlanması ve hasta yanıtına göre dozun artırılmasıdır. Önerilen en yüksek günlük doz, genellikle 225 IU'den yüksek olmamalıdır. 4 haftalık tedavi sonrasında hastadan yeterli yanıt alınamamışsa bu tedavi kürü kesilmeli ve tedaviye bir önceki küre göre daha yüksek doz ile başlanmalıdır.

Yeterli yanıt elde edildiğinde, en son uygulanan MERIONAL® dozunu takiben 24-48 saat sonra 5000-10.000 IU hCG uygulanmalıdır. Hastaya hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün ve takip eden günde cinsel ilişkide bulunması önerilir. Alternatif olarak intrauterin inseminasyon (IUI) gerçekleştirilebilir.

Tedaviye aşırı yanıt alındığında, tedavi durdurulmalı ve hCG uygulaması yapılmamalıdır (bkz. 4.5). Tedaviye diğer adet döneminde, bir önceki kürde uygulanandan daha düşük dozda başlanmalıdır.

Ciddi LH ve FSH yetmezliğine bağlı anovülasyonlu kadınlarda

Bu kadınlarda (hipogonadotropik hipogonadizm) MERIONAL® tedavisinin amacı hCG uygulandıktan sonra yumurtanın salıverileceği tek bir olgun Graaf folikülü geliştirmektir. Bu kadınlar adet göremediğinden ve düşük endojen östrojen salgılanımı düşük olduğundan, tedavi herhangi bir zamanda başlatılabilir.

Doz, ultrason ve/veya östrojen düzeyi ile folikül büyüklüğünün ölçülmesi ile değerlendirilen bireysel yanıtı göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Yaygın olan uygulama, tedaviye 75-150 IU dozda MERIONAL® ile başlanması ve hasta yanıtına göre dozun artırılmasıdır. MERIONAL® dozunun artırılması gerektiğinde, doz 7-14 gün arayla ve tercihen 150 IU'lik artışlarla gerçekleştirilmelidir. Bir kürdeki stimülasyon süresi 5 haftaya kadar uzatılabilir.

Yeterli yanıt elde edildiğinde, en son uygulanan MERIONAL® dozunu takiben 24-48 saat sonra hastaya tek bir 5000-10.000 IU hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün ve takip eden günde cinsel ilişkide bulunması önerilir. Alternatif olarak intrauterin inseminasyon (IUI) gerçekleştirilebilir.

Ovülasyon sonrası luteotrofik etkinliğe sahip maddelerin (LH/hCG) eksikliği korpus luteumun prematür kaybına neden olabileceğinden, luteal destek düşünülmalıdır.

Tedaviye aşırı yanıt alındığında, tedavi durdurulmalı ve hCG uygulaması yapılmamalıdır (bkz. 4.5). Tedaviye diğer adet döneminde, bir önceki kürde uygulananadan daha düşük dozda başlanmalıdır.

Çoklu folikül gelişimi için yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadınlarda kontrollü over stimülasyonu:

Süper ovulasyon için yaygın uygulamaya göre tedaviye siklusun 2. veya 3. gününde günlük 150-225 IU dozda başlanır ve serum östrojen düzeylerinin ölçümü ve/veya ultrason değerlendirmesi ile belirlenen yeterli foliküler gelişim sağlanana kadar hasta yanıtına göre belirlenen dozda (genellikle günlük 450 IU'den fazla olmayan dozlarda), tedaviye devam edilir. Yeterli foliküler gelişim, ortalama olarak tedavinin 10. gününde (5-20 gün arasında) sağlanır.

Foliküler olgunlaşmayı başlatmak için, son MERIONAL® uygulamasından 24-48 saat sonra hastaya tek bir 5000-10.000 IU hCG enjeksiyonu yapılır.

Endojen lüteinizan hormon (LH) akışını baskılamak ve LH tonik düzeylerini kontrol etmek amacıyla hipofiz down- regülasyonu, yaygın olarak gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonisti kullanılarak sağlanmaktadır. Yaygın uygulamaya göre MERIONAL® tedavisine agonist tedaviye başladıktan yaklaşık iki hafta sonra başlanır ve her iki tedaviye yeterli foliküler gelişim sağlanıncaya kadar devam edilir. Örnek olarak; iki hafta agonist ile hipofiz down- regülasyonunu takiben, ilk yedi gün için 150-225 IU dozda MERIONAL® uygulanır. Doz daha sonra hastanın yumurtalığındaki gelişime göre ayarlanır.

Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen deneyimler genel olarak ilk 4 denemede başarı oranının sabit kaldığını ancak daha sonraki denemelerde başarı oranının gittikçe azaldığını göstermektedir.

Hipogonadotropik hipogonadizmi erkek hastalarda spermatogenezin uyarılması için:

Spermatogenez tedavisine hastaya haftada iki ya da üç kez i.m. veya s.c. yoldan 1000 IU-2000 IU hCG uygulaması ile başlanır. Daha sonra bu tedaviye haftada iki ya da üç kez i.m. veya s.c uygulanan 75 IU-150 IU MERIONAL® ilavesi ile devam edilir. Bu tedavi, spermatogenezde bir düzelme beklenmeksizin en az üç ay boyunca sürdürülmelidir. Klinik deneyimler spermatogenez için en az 18 ay süreyle tedaviye devam edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Uygulama şekli

MERIONAL® subkutan veya intramusküler uygulama içindir. İntravenöz yoldan uygulanmamalıdır.

Enjeksiyonluk çözelti, karton kutu içerisinde yer alan çözücü ampul yardımıyla, flakondaki tozun çözülmesi ile elde edilir (bkz 6.6). 1 ml'lik çözücü ampul ile 5 flakona kadar MERIONAL® ürününün çözülmesi mümkündür. Toz genellikle hemen çözünür. Birden fazla flakon durumunda 1 ml çözücü içinde köpük olmaması için gerekirse yavaşça çevirilerek karıştırılır. Hazırlanan çözelti berrak ve renksizdir.

Hazırlanan çözelti bekletilmeden hemen kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği

MERIONAL®'in böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon

MERIONAL®'in çocuklara yönelik bir endikasyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle bu yaş grubunda güvenilirlik ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Menotropin üzerine yapılan klinik çalışmalar 65 yaş üzeri hastaları içermemektedir.

4.3- Kontrendikasyonlar

MERIONAL® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Etkin madde olan menotropine ya da toz veya çözücü ampul bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda,
- Hipofiz ya da hipotalamus tümörleri,
- Kadınlarda,
 - Over büyümesi ya da polikistik over sendromundan kaynaklanmayan kist,
 - Nedeni bilinmeyen jinekolojik kanamalar,
 - Over, uterus ve meme karsinomu,
 - Gebelik ve laktasyonda,
 - Primer over yetmezliği,
 - Üreme organlarının gebeliğe uygun olmayan malformasyonu,
 - Uterusta gebeliğe uygun olmayan fibroid tümörler,
 - Tubal oklüzyon (IVF'in indüklenmesi için süperovulasyon yapılmadıkça), over disjenezi, rahmin olmaması veya prematüre menopoz gibi yeterli sonucun beklenemediği yapısal anormallikler
- Erkeklerde,
 - Primer testis yetmezliğinde

4.4- Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gonadotropin tedavisi, hastanın uygun zamanlarda takip edilmesi açısından, doktorlar ve yardımcı sağlık mesleği mensupları tarafından belirli bir zaman ayrılması gereken bir tedavidir.

İlk uygulama uygun destekleyici ekipmana sahip merkezlerde yapılmalıdır. Over hiperstimülasyonu sendromu ve çoğul gebelik riskinin önlenmesi için ultrason taramasının yanı sıra hastaların serum östrojen düzeylerinin de düzenli olarak ölçülmesi tavsiye edilir.

Kadın infertilite tedavisinde, MERIONAL® uygulamasından önce overlerin aktivitesi kontrol edilmelidir (ultrason ve plazma 17 beta-östradiol ölçümüyle). Tedavi sırasında, bu testler ve üriner östrojen ölçümü stimülasyon meydana gelene kadar düzenli aralıklarla

yapılmalıdır. Tedavi sırasında yakın takip gerekmektedir. Üriner östrojen ve plazma 17 beta-östradiol optimum yanıt düzeyleri için bkz.“4.2- Pozoloji ve uygulama şekli”. Bu aralıkların altındaki değerler yetersiz foliküler gelişimi işaret edebilir.

Hastaların hMG uygulamasına verdikleri yanıt hastalar arasında değişkenlik gösterir ve bazı vakalarda tedaviye alınan yanıt beklenenden az olabilir. Kadın ve erkek hastalarda tedaviye yanıt alınabilecek en düşük etkin dozun kullanılması amaçlanmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce eşlerin kısırlık durumu ve gebelik üzerine olumsuz etki yaratabilecek durumlar belirlenmelidir. Hastalar özellikle hipotiroidizm, adrenokortikal yetmezlik, hiperprolaktinemi, hipofiz ve hipotalamik tümörler açısından değerlendirilmeli ve bu tip durumların belirlenmesi durumunda hastalar, uygun tedaviye başlatılmalıdır.

İster anovulatuvar infertilite tedavisi isterse de yardımla üreme teknolojileri (ART) prosedürleri olsun, foliküler büyümenin stimüle edildiği hastalar over büyümesi yaşayabilir ya da hiperstimülasyon geliştirebilir. Önerilen MERIONAL® dozajına ve uygulama rejimine bağlı olarak, tedavinin dikkatli şekilde takip edilmesi bu tür vakaların insidansını en aza indirecektir. Folikül gelişimi ve olgunlaşma indekslerinin hızlı bir şekilde yorumlanması, ilgili testlerin yorumlanmasında tecrübeli bir hekimi gerektirmektedir.

Kadınlarda tedavi

Over hiperstimülasyonu

OHSS (over hiperstimülasyon sendromu) komplike olmayan over büyümesinden farklı tıbbi bir olaydır. Ciddiyet derecesi arttıkça kendini belli eden bir semptomdur. Belirgin over büyümesi, plazma seks steroidlerinde yükselme, vasküler geçirgenlik, plöral ve nadiren perikardial boşluklarda artışa neden olur.

Şiddetli OHSS yaşamı tehdit edebilir ve büyük over kistleri (ruptüre eğilimli), akut abdominal ağrı, assit, çok sık hidrotoraks ve nadiren tromboembolik olaylarla karakterizedir. Ciddi OHSS durumunda karın ağrısı, karında gerginlik, ciddi over büyümesi, kilo alımı, dispne, oligüri ve bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Klinik değerlendirmede, hipovolemi, hemokonsantrasyon, elektrolit dengesizliği, asit, hemoperitonum, plevral efüzyon, hidrotoraks, akut pulmoner distres ve tromboembolik olaylar ortaya çıkabilir.

Gonadotropin tedavisinde aşırı over yanıtı, ovülasyonu tetiklemek üzere hCG uygulanmadığı sürece, nadiren OHSS'e neden olur. Bu nedenle OHSS durumunda hCG uygulanmamalıdır. Böyle bir durumda tedavi gören çiftte, en az 4 gün süreyle cinsel birleşimde bulunmamaları ya da prezervatif kullanmaları konusunda bilgi verilmelidir. OHSS hızla ilerleyebilir (24 saat ile birkaç gün arasında) ve ciddi bir olay haline gelebilir. Bu nedenle hCG uygulamasından sonra hastalar en az iki hafta süreyle takip edilmelidirler.

OHSS ve çoğul gebelik riskini en aza indirmek için, serumdaki östradiol seviyesinin ölçülmesi ve ultrason taramasının yapılması önerilmektedir. Anovülasyon durumunda OHSS ve çoğul gebelik riski, serum östradiölü > 900 pg/ml (3300pmol/L) ve 14 mm veya daha

büyük çapta üçden fazla folikül bulunduğunda artar. Yardımcı üreme teknikleri kullanıldığında OHSS riski serum östradiolü > 3000 pg/ml (11000 pmol/L) ve 12 mm veya daha büyük çapta 20 veya daha fazla sayıda folikül bulunduğunda, artar. Östradiol seviyesi >5500 pg/ml (20200 pmol/L) olduğunda ve toplamda 40 ya da daha fazla sayıda folikül bulunduğunda, hCG tedavisine son vermek gerekebilir. Ultrason, aşırı foliküler gelişimi ve istenmeyen hiperstimülasyonu ortaya çıkaracaktır. Hiperstimülasyon durumunda, hasta en az 4 gün süreyle cinsel ilişkiye girmekten kaçınmalı veya bariyer kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır. OHSS hızlı bir şekilde gelişerek (24 saat ile birkaç gün içinde) ciddi bir tıbbi olay haline gelebilir; bundan dolayı hasta hCG uygulamasından sonra en az iki hafta boyunca takip edilmelidir.

Ultrason sırasında, birkaç olgun folikül görülürse, çoklu ovulasyon ve hiperstimülasyon sendromu oluşma riskine karşı insan koriyonik gonadotropin uygulanmamalıdır.

Önerilen MERIONAL® dozu ve uygulama şekline uyum, tedavi süresince hastanın dikkatli takibi over hiperstimülasyonunun ve ayrıca çoğul gebeliğin oluşma insidansını azaltacaktır.

Yardımcı üreme tekniklerinde, ovülasyon öncesi tüm foliküllerin aspirasyonu hiperstimülasyon oluşumunu azaltacaktır.

OHSS gebelik oluşursa daha ciddi ve uzun süreli olabilir. OHSS sıklıkla hormonal tedavinin sonlandırılmasından sonra ortaya çıkar ve tedaviyi takiben 7-10 gün içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Genellikle adet başlanması ile OHSS kendiliğinden sonlanır.

Ciddi OHSS gelişirse, halen devam ediliyorsa gonadotropin ile tedaviye son verilmeli, hasta hastaneye sevk edilmeli ve OHSS için özel bir tedaviye başlanmalıdır.

Bu sendrom polikistik over sendromu olan hastalarda daha yüksek oranda ortaya çıkar.

Çoğul gebelik

Çoğul gebelik, özellikle ikizden fazla sayıda çoğul gebelik durumunda, advers maternal ve perinatal sonuçları açısından yüksek risk taşımaktadır.

MERIONAL® ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda doğal döllenmeye göre çoğul gebelik ve doğum insidansı artmaktadır. Çoğul gebelik çoklukla ikiz doğum ile sonuçlanır. Çoğul gebelik olasılığının en aza indirilmesi için hastanın over yanıtının sürekli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Yardımcı üreme teknikleri uygulanan hastalarda çoğul gebelik riski çoklukla yerleştirilen embriyo sayısı, embriyo kalitesi ve hastanın yaşı ile ilintilidir.

Tedaviye başlamadan önce, hastaya olası çoğul gebelik riski üzerine bilgi verilmelidir.

Ektopik gebelik

Tubal hastalık geçmişi olan kadınlarda gebelik ister doğal yollardan ister yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşsin, ektopik gebelik riski yüksektir. İn-vitro fertilizasyon uygulanımı sonrası oluşan dış gebelik oranı % 2-5'dir. Bu oran doğal yolla %1-1.5'tir.

Düşük

Ovülasyon için foliküler gelişimin başlatıldığı veya yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulanan hastalarda spontan düşük insidansı normal popülasyona göre yüksektir.

Üreme sistemi neoplazmaları

Kısırlığın tedavisi için çoklu ilaç rejimleri uygulanan kadınlarda over ve diğer üreme sistemlerine ait iyi ya da kötü huylu neoplazm oluşabileceği bildirilmiştir. Kısır kadınlarda tümör oluşma riskini gonadotropinlerle tedavinin artırıp artırmadığı henüz belirlenmemiştir.

Konjenital malformasyon

Yardımcı üreme teknikleri kullanıldıktan sonra konjenital malformasyonların oluşma derecesi, doğal yollardan hamile kalan hastalardan yüksek olabilir. Bunun ebeveyne ait karakteristik farklılıklara (örn: anne yaşı, sperm karakteristikleri) ve çoğul gebeliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Tromboembolik olaylar

Tromboembolik olaylar için risk faktörü taşıyan kadınlarda örn: kendisinde ya da ailesinde tromboembolik vaka hikayesi varsa, gonadotropinler ile yapılan tedavi bu riski daha da artırmaktadır. Bu kadınlarda gonadotropin uygulananın yararlılığı, olası risklere karşı değerlendirilmelidir. Bununla beraber gebeliğinde tromboembolik olaylar için artan risk faktörü içerdiği unutulmamalıdır.

Erkeklerde tedavi

Erkeklerde, yükselmiş endojen FSH düzeyleri, primer testiküler yetmezliğin göstergesidir. Bu tip hastalar MERIONAL® /hCG tedavisine cevap vermezler. Erkeklerde tedavi yanıtını değerlendirmek amacı ile tedavi başlangıcından itibaren 4-6 ay süre ile semen analizinin yapılması önerilmektedir.

Bu tıbbi ürünün çözücüsünde yer alan sodyum miktarı 1mmol'dan (23 mg) azdır; yani esasında sodyum içermez.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5- Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MERIONAL® ve diğer tıbbi ürünler arasında klinik açıdan önemli bir etkileşim bildirilmemiştir. MERIONAL®'in ovulasyon uyarıcı diğer ilaçlarla (örn: hCG, klomifen sitrat) birlikte kullanımı foliküler yanıtta artışa neden olur. Bununla beraber GnRH agonistleri ile birlikte kullanılması durumunda, yeterli over yanıtının elde edilmesi için gereken MERIONAL® dozunun artırılması gerekebilir.

MERIONAL® aynı enjektörde diğer ilaçlarla karıştırılarak uygulanmamalıdır.

4.6- Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Menotropin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

MERIONAL® gebelik döneminde kontrendikedir.

Gebelik dönemi

MERIONAL® gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

MERIONAL® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Gonadotropinlerle klinik kullanımda kontrollü over stimülasyonunu takiben bildirilen teratojenik etki bulunmamaktadır.

4.7- Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8- İstenmeyen etkiler

MERIONAL®'e bağlı istenmeyen etkiler sıklık sıralamasına göre aşağıda yer almaktadır:

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)

Kadınlarda kullanımına bağlı olarak;

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Hafif sistemik alerjik reaksiyonlar (örn: kızartı, döküntü, yüzde şişme)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıkları

Çok seyrek: Tromboembolizm (genellikle ciddi over hiperstimülasyon sendromu'nun eşlik ettiği)

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, karın şişkinliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, kaşıntı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın Over kistleri

Yaygın: Hafif ve orta ciddiyette over hiperstimülasyon sendromu

Yaygın olmayan: Ciddi over hiperstimülasyon sendromu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, şişme, morarma, iritasyon),

Erkeklerde kullanımına bağlı olarak;

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo alımı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Jinekomasti

Çok nadir vakalarda, uzun süreli menotropin içeren ilaçların kullanımı tedaviyi etkisiz kılan antikörlerin oluşumuna yol açabilir.

Çok nadir olarak gonadotropin içeren ürünlerin kullanımından sonra lokalize ve genel alerjik reaksiyonlar ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık bildirilmiştir.

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 Farmakovijilans 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

MERIONAL® ile aşırı dozun etkileri bilinmemektedir. Bununla birlikte OHSS'nun (over hiperstimülasyonu sendromu) gelişmesi olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Menotropin akut toksisitesinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, bir günden fazla süre boyunca uygulanan çok yüksek dozaj hafif, orta ya da şiddetli olarak kategorize edilen hiperstimülasyona yol açabilir. Doz aşımı semptomları, genellikle insan koriyonik gonadotropin ile tedaviden 3 – 6 gün sonra ortaya çıkmaktadır.

Hafif şiddette hiperstimülasyon semptomları, abdominal şişkinlik ve ağrı, overler yaklaşık olarak 5 cm çapına kadar büyümektedir. Tedavi-dinlenme; dikkatli gözlem ve semptomatik rahatlama. Overlerin büyümesi hızlı bir şekilde azalır.

Orta şiddette hiperstimülasyon semptomları, daha belirgin abdominal distansiyon ve ağrı, bulantı, kusma, nadiren ishal, 12 cm çapa kadar over büyümesidir. Tedavi – yatakta dinlenme; özellikle konsepsiyon oluşma durumunda şiddetli hiperstimülasyonun ilerleme durumunu tespit için yakın takip gereklidir.

Büyümüş overlerin pelvis muayenesi, kistlerin ruptürünü engellemek için nazikçe yapılmalıdır. Semptomlar 2-3 hafta içinde kendiliğinden geçmektedir.

Şiddetli hiperstimülasyon, nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur. Semptomları, belirgin abdominal distansiyon ve ağrı, assit, plevral efüzyon, azalmış kan hacmi, azalmış idrar çıkışı, elektrolit dengesizliği, bazen şok ve 12 cm'den fazla olan over büyümesidir. Tedavi – hospitalizasyon; tedavi konservatif olmalı, kan hacminin geri kazanılması ve şokun önlenmesine odaklanmalıdır. Akut semptomlar birkaç gün içinde hafifler ve konsepsiyon meydana gelmezse overler 20 – 40 gün içinde normal haline döner. Konsepsiyon meydana gelirse semptomlar daha uzun sürebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1- Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gonadotropinler ve diğer ovülasyon stimülanları
ATC kodu: G03GA02

MERIONAL® menopoz sonrası kadınların idrarından elde edilen insan menopozal gonadotropin (HMG) karışımıdır. Kadınlarda HMG'nin parenteral uygulamadan kaynaklanan en önemli etkisi, olgun Graf foliküllerinin gelişimidir.

FSH eksikliği olan erkeklerde, spermatogenez oluşturmak için MERIONAL® dört ay süreyle hCG ile birlikte uygulanmalıdır.

5.2- Farmokokinetik özellikler

Emilim:

Gonadotropinler sadece intramusküler veya subkutan uygulandıklarında etkilidirler.

Dağılım:

FSH ve LH'nin insan doku ve organlarına dağılımı çalışılmamıştır.

Eliminasyon:

FSH ve LH'nin eliminasyonu iki fazda gerçekleşir. Her iki fazda da FSH yarı ömrü LH'nin yarı ömründen uzundur. Aşağıdaki değerler hipofizektomi yapılmış 5 hastadan elde edilmiştir.

Birinci faz: FSH yarı ömrü yaklaşık 4 saat, LH yarı ömrü yaklaşık 20 dakika

İkinci faz: FSH yarı ömrü yaklaşık 70 saat, LH yarı ömrü yaklaşık 4 saat

Çalışmalar LH ve FSH'nin plazmadan sırasıyla 2.2 ve 2.9 saatlik yarılanma ömrü ile uzaklaştığını göstermektedir. hCG'nin gerçek yarı ömrü iki gündür. Klerensi glomerüler filtrasyonu takiben böbrek prosimal tübülde yıkım veya idrarla atılım yoluyla.

Tekrarlayan intramusküler uygulamaların, LH etkinliğinde birikime neden olmadığı bildirilmiştir. Bunun nedeni kullanılan hCG miktarının çok az olması ile açıklanmıştır.

5.3- Klinik öncesi güvenilirlik verileri

KÜB'de yer alan verilen dışında başka bir toksikolojik veri bulunmamaktadır.

Menopoz sonrası kadınların idrarından elde edilen gonadotropinler erkek ve kadınların kısırlık tedavisinde ve kadınların yardımla üreme teknikleriyle tedavisinde uzun yıllar boyunca kullanılmaktadır. Düşük toksiteye sahip oldukları bilinmekle beraber MERIONAL® 75'e ait özel bir çalışma yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Çözücü bileşimi: Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur. Ancak geçimsizlik çalışmalarının olmadığı durumlarda, bu tıbbi ürün sadece sodyum klorür çözeltisi ile çözülmeli ve aynı enjektör içinde diğer tıbbi ürünler ile birlikte karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Tek kullanım içindir. Flakondaki toz çözüldükten sonra hemen kullanılmalı ve kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Ürün ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MERIONAL® 75 IU enjeksiyonluk liyofilize toz, kauçuk butil tıpası ve alüminyum mührü olan 5 ml'lik Tip I cam flakonda ve çözücü ampul 1 ml'lik Tip I cam ampulde yer almaktadır.

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

MERIONAL® yanında verilen çözücü (steril sodyum klorür çözeltisi %0.9) ile sulandırılarak hazırlanmalıdır. Oluşan çözelti berrak olmalı ve gözle görülür partikül içermemelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

IBSA İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Astoria A Kule

Kat: 16 Daire: 1602 Esentepe-Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI: 11.06.2012- 133/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 11.06.2012

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ