

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Овитрел 250 микрограми/0.5 ml, раствор за инјектирање во претходно наполнет инјекциски шприц

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој претходно наполнет шприц содржи 250 микрограми хориогонадотропин алфа* (еквивалентно на приближно 6500 ИЕ) во 0.5 ml раствор.

*рекомбинантен хуман хориогонадотропин, hCG, добиен со технологија на рекомбинантна ДНК во клетки на овариум на кинески хрчак.

За целосна листа на ексципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање во претходно наполнет инјекциски шприц

Чист безбоен до слабо жолтеникав раствор.

РН на растворот е 7 ± 0.3 , а осмолалноста е 250-400 mOsm/L.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Овитрел е индициран за лекување на

- *Возрачни жени кои се подвргнати на суперовулација која претходи на асистирани репродуктивни техники како што е ин витро оплодување (IVF):* Овитрел се дава да ја започне финалната фоликуларна матурација и лутеинизација, после стимулирање на раст на фоликули.
- *Ановулаторни или олиго-овулаторни возрасни жени:* Овитрел се дава да ја започне овулацијата и лутеинизацијата кај ановулаторни или олиго-овулаторни жени после стимулирање на фоликуларен раст.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со Овитрел треба да се изведува под надзор на лекар кој има искуство со третирање на проблеми на плодност.

Начин на дозирање:

Максималната доза е 250 микрограми. Се препорачува следниот режим на дозирање:



- Жени кои се подвргнати на суперовулација која претходи претходи на асистирани репродуктивни техники како што е ин витро оплодување (IVF):

Еден претходно наполнет инјекциски шприц Овитрел (250 микрограми) се дава 24 до 48 часа после последната инјекција на фоликулостимулирачки хормон (FSH) или хуман менопаузален гонадотропин (hMG) препарати, т.е. кога е постигната оптимална стимулација на фоликуларен раст.

- Ановулаторни или олиго-овулаторни жени:

Еден претходно наполнет инјекциски шприц Овитрел (250 микрограми) се дава 24 до 48 часа после постигнување на оптимална стимулација на фоликуларен раст. Се препорачува пациентката да има сексуален однос на денот на давањето на инјекцијата и еден ден потоа.

Специјална популација

Оштетувања на бубрезите и црниот дроб.

Безбедноста, ефикасноста и фармакокинетиката на Овитрел кај пациенти со бубрежни и хепатални оштетувања не се воспоставени.

Педијатриска популација

Нема релевантна употреба на Овитрел кај педијатриската популација.

Начин на администрација

За поткожно инјектирање. Самостојна администрација на Овитрел треба да се врши само од пациенти кои се соодветно обучени и имаат пристап до професионален совет.

Овитрел е наменет за еднократна употреба.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност кон активната супстанца или кон било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Тумори на хипоталамус или хипофиза
- Зголемување на овариумите или циста кое не се должи на полицистично оваријално заболување
- Гинеколошко крварење со непозната етиологија
- Карцином на овариумите, утерусот или дојките
- Екстраутерина бременост во претходните 3 месеци
- Активно тромбо-емболично нарушување
- Примарно оваријално оштетување
- Малформации на половите органи инкомпатибилни со бременост
- Фиброидни тумори на утерусот инкомпатибилни со бременост
- Постменопаузални жени

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пред да се започне со третманот, треба да се испита неплодноста на партнерите и да се проценат соодветните и најчестите контраиндикации за бременост. Особено пациентите треба да се испитаат за хипотироидизам, адренортикална дефициенција, хиперпролактинемија и тумори на хипофиза или хипоталамус, и да се примени соодветен специфичен третман. Нема клиничко искуство на третман со Овитрел за други состојби (како инсуфициенција на corpus luteum или сотојби кај мажи) и затоа Овитрел не е индициран за овие состојби.



Синдром на Оваријална Хиперстимулација (OHSS)

Пациентите кои се подложени на оваријална стимулација се со зголемен ризик од развој на синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS) што е пак резултат на повеќеброен фоликуларен развој.

Синдромот на оваријална хиперстимулација може да стане сериозен медицински проблем карактеризиран со големи оваријални цисти кои можат да прснат, зголемување на телесната тежина, диспнеа, олигурија како и присуство на асцит со јасна клиничка слика на циркулаторна дисфункција. Тешките појави на OHSS во ретки случаи може да се искомплицираат со хемоперитонеум, акутен пулмонарен дистрес, торзија на овариумите, и тромбоемболија. За да се минимизира ризикот од OHSS, се препорачува ултрасонографско следење на фоликуларниот развој и/или одредување на серумските нивоа на естрадиол, пред и во редовни интервали за време на третманот.

При ановулација, ризикот од OHSS е зголемен доколку серумските нивоа на естрадиол се $>1500 \text{ pg/ml}$ (5400 pmol/L) и има повеќе од 3 фоликули со дијаметар од 14mm или повеќе. При асистирани репродуктивни техники, постои зголемен ризик од OHSS со серум естрадиол $> 3000 \text{ pg/ml}$ (11000 pmol/l) и има 18 или повеќе фоликули со дијаметар од 11 mm или повеќе.

Синдромот на оваријална хиперстимулација кој е резултат на ексцесивна реакција на овариумите може да се избегне со недавање на hCG инјекција. Затоа доколку се јават знаци на оваријална хиперстимулација како серумски нивоа на естрадиол $>5.500 \text{ pg/ml}$ (20.000 pmol/l) и/или кога вкупно има 30 и повеќе фоликули, потребно е да се одложи давањето на hCG и треба да им се советува на пациентите да се воздржат од сексуален однос или да користат бариерна контрацептивна заштита најмалку 4 дена.

Мултипла бременост

Кај пациентки кои се подложени на индукција на овулација, појавата на мултипла бременост и породување (најчесто близнаци) е зголемена во споредба со природното зачнување. Ризикот од мултипла бременост како резултат на асистирани репродуктивни техники е во тесна врска со бројот на искористените ембриони.

Придржувањето на режимот на дозирање на Овитрел, начинот на администрација и внимателно следење на терапијата ќе го намали ризикот од појава на оваријална хиперстимулација и мултипла бременост.

Спонтан абортус

Процентот на пометнување, и кај ановулаторни и кај жени подложени на метода на вештачко оплодување е повисок од тој кај нормалното население но е во споредливо во рамки со процентот кај жени кои имаат други проблеми со плодноста.

Ектопична бременост

Бидејќи инфертилните жени кои се третираат со методи на вештачко оплодување, особено IVF, често имаат абнормални јајцеводи, инциденцата на ектопични бремености може да е зголемена. Важно е да се изврши рана потврда со ултразвук дека бременоста е интраутерина, и да се исклучат сите можности за екстраутерина бременост.



Вродени абнормалности

Инциденцата на вродени абнормалности по методи на вештачко оплодување може да биде малку поголема во однос на спонтаните зачнувања. Ова се должи на различните карактеристики на родителите (пр. Возраст на мајките, карактеристики на спермата) и поголемата инциденца на мултипли бремености.

Тромбоемболитички настани

Кај жени со тромбоемболитичка болест која скоро се појавила или е во тек, како и кај жени со генерално признаени ризик фактори за тромбоемболитички нарушување, како лична и фамилијарна историја, третманот со гонадотропини може дополнително да го зголеми ризикот од влошување или појава на такви настани. Кај овие жени користа од администрацијата на гонадотропини мора да се одмери наспроти ризиците. Треба да се земе во обзир дека и самата бременост, како и OHSS носат зголемен ризик од тромбоемболитички настани, како пулмонарен емболизам, исхемичен шлог и микоардијален инфаркт.

Интерференци со серумски и уринарни тестови

По администрација, Овитрел може во наредните 10 дена да влијае на имунолошкото одредување на серумски или уринарен hCG, потенцијално доведувајќи до лажно позитивни резултати на тестови за бременост. На пациентите ова треба да им се потенцира.

Други информации

За време на терапијата со Овитрел, можна е минорна тироидна стимулација, за која не е познато натамошната клиничка значајност.

Овој медицински производ содржи помалце од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, т.е. Се смета за „безнатриумски“

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Не се изведени специфични студии за интеракција на Овитрел со други лекови, но досега не се пријавени клинички значајни интеракции со други лекови за време на hCG терапијата.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема индикација за употреба на Овитрел за време на бременост. Нема клинички податоци за дејството на Овитрел при постоечка бременост. Не се изведувани репродуктивни студии со хориогонадотропин алфа кај животни (дел 5.3). Можниот ризик за луѓе не е познат.

Доење

Овитрел не е индициран за време на доење. Нема податоци за излучување на хориогонадотропин алфа во млекото.

Плодност

Овитрел е индициран за употреба при инфертилитет (види дел 4.1.)

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Овитрел се очекува да нема никакви или неважни ефектите врз способноста за управување со возило или машини.



4.8 Несакани дејства

Збирни податоци за безбедносниот профил

Во споредбени студии со различни дози на Овитрел, следните несакани дејства се асоцирани со Овитрел во зависност од дозата: синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS), повраќање и гадење. Синдромот на оваријална хиперстимулација е забележан кај приближно 4% од пациентките третирани со Овитрел. Потешка форма на синдром на оваријална хиперстимулација е пријавен кај помалку од 0.5% од пациентите (види дел 4.4).

Листа на несакани дејства

Следниве дефиниции важат за терминологијата за фреквенција која се користи подолу: Многу чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), Многу ретки ($< 1/10.000$), Непознати (не можат да се проценат од расположливите податоци)

Нарушувања на имуниот систем:

Многу ретки: Средни до сериозни реакции на хиперсензитивност, вклучувајќи и анафилактичка реакција и шок.

Психијатриски нарушувања:

Невообичаени: Депресија, раздразливост, немир

Нарушувања на нервниот систем

Чести: Главоболка

Васкуларни нарушувања

Многу ретки: Тромбоемболизам (и во асоцијација и одделно од појава на OHSS).

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: Повраќање, гадење, болки во стомакот.
Невообичаени: Дијареа

Нарушувања на кожата и поткожните ткива

Многу ретки: Лесни реверзибилни кожни реакции манифестирани како осип.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Чести: Лесен до умерен оваријален хиперстимулиран синдром
Невообичаени: Тешка форма на оваријален хиперстимулиран синдром, болки во градите

Општи нарушувања и нарушување на местото на апликација:

Чести: Замор, локална реакција на местото на инјекцијата.

После употребата на hCG препарат, кај пациентите се пријавени: ектопична бременост, оваријална торзија и други компликации. Овие ефекти конкоминтетно се поврзуваат со асистирани репродуктивни техники (АРТ).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на појавте на несакани дејства после ставањето на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на медицинскиот производ. Здравствените работници се молат да



ги пријават сите сомневања за несакани дејства преку националниот систем за пријавување.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не се познати дејствата на прекумерна доза на Овитрел. Сепак, постои можност синдромот на оваријална хиперстимулација (OHSS) да е резултат на предозираност со Овитрел (види 4.4).

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: полови хормони и модулатори на гениталниот систем, гонадотропини, АТС код G03G A08

Механизам на активност

Овитрел е медицински производ на хориогонадотропин алфа произведен со технологија на рекомбинантна ДНК. Има иста аминокиселинска секвенца со уринарниот hCG. Хорионскиот гонадотропин се врзува за оваријалните тека (и гранулоза) клетки преку трансмембрански рецептор кој е заеднички и за лутеинизирачкиот хормон, т.н. LH/CG рецептор.

Фармакодинамско дејство

Основната фармакодинамска активност кај жени е обновување на мејоза на ооцити, фоликуларно прскање (овулација), формација на корпус лутеум и продукција на прогестерон и естрадиол од страна на корпус лутеум.

Кај жени, хорионскиот гонадотропин делува како сурогат на лутенизирачки хормон кој иницира овулација.

Овитрел се користи за иницирање финална фоликуларна матурација и рана лутеинизација после употреба на медицински препарати за стимулација на фоликуларен раст.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во компаративни клинички испитувања, давањето на доза од 250 микрограми Овитрел е ефикасно како и 5000 ИЕ и 10000 ИЕ уринарен hCG за индуцирање финална фоликуларна матурација и рана лутеинизација при асистирани репродуктивни техники, и со иста ефикасност како 5000 ИЕ уринарен hCG при индукција на овулација.

Досега нема никакви знаци за развој на антитела на Овитрел кај луѓе. Повторено изложување на Овитрел е извештано само кај машки пациенти. Клиничките испитувања кај жени со индикација за АРТ и ановулација се ограничени на само еден циклус

5.2 Фармакокинетика



После интравенското давање, хориогонадотропин алфа се дистрибуира до екстраклеточниот флуиден простор со дистрибутивен полу-живот од 4.5 часа. Стеди-стејт волуменот на дистрибуција и тоталниот клиренс се 6 l и 0.2L/час. Нема никакви индикации дека хориогонадотропин алфа се метаболизира и екскретира поразлично од ендогениот hCG.

После поткожна инјекција, хориогонадотропин алфа се елиминира од организмот со краен полу-живот од околу 30 часа, и апсолутната биорасположивост е околу 40%.

Компаративна студија помеѓу лиофилизираниот прашак и течната формулација покажа биеквивалентност помеѓу овие две формулации.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Не-клиничките податоци не откриваат особен ризик за луѓето базирано на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози и генотоксичност. Студии за канцерогениот потенцијал не се изведувани. Ова е оправдано, со оглед на протеинската природа на активната супстанција и на негативниот резултат од испитувањето на генотоксичноста.

Не се изведувани репродуктивни студии на животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Манитол
Метионин
Полоксамер 188
Фосфорна киселина (за подесување на pH)
Натриум хидроксид (за подесување на pH)
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински препарат не смее да се меша со други медицински препарати.

6.3 Рок на употреба

2 години.

По отворањето, препаратот треба веднаш да се искористи. Сепак, докажана е стабилност за употреба во рок од 24 часа на температура од +2 до 8 C.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (на температура од 2° до 8° C). Да се чува во оригиналното пакување. Додека е важечки рокот на траење, растворот може да се чува на или под 25° C во период до 30 дена без повторно да се враќа во фрижидер. Ако не се употреби во рок на овие 30 дена препаратот треба да фрли.

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)



0.5 ml раствор во претходно наполнет инјекциски шприц (тип 1 стакло) со затворувач на клипот (халобутил гума) и клип (пластичен), и игла за инјектирање (која не 'рѓосува) – пакување од 1.

6.6 Упатство за употреба/ракување

Може да се употребува само чист раствор без честици.
За еднократна употреба.

Самостојна администрација на Овитрел треба да се врши само од пациенти кои се соодветно обучени и имаат пристап до професионален совет.

Неискористениот препарат или искористениот отпадок треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ВАРУС ДООЕЛ
ул. Скупи бр.57
1000 Скопје,
Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-5940/4 од 16.04.2018

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

30.08.2007/22.06.2012/ 16.04.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2019

