

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОВІТРЕЛ®

(OVITRELLE®)

Склад:

діюча речовина: хоріогонадотропін альфа;

1 попередньо заповнений шприц (0,5 мл розчину) містить 250 мкг (6500 МО) хоріогонадотропіну альфа;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), метіонін, полоксамер 188, кислота фосфорна концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин, практично вільний від видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Статеві гормони та модулятори статевої системи. Гонадотропіни. Хоріогонадотропін альфа.

Код АТХ G03G A08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Овітсел® – це лікарський препарат хоріогонадотропіну альфа, виробленого за технологією рекомбінантної ДНК. Хоріогонадотропін альфа має амінокислотну послідовність, спільну з людським хоріонічним гонадотропіном (лХГ), виділеним із сечі. На клітинах оваріальної теки (і гранульози) хоріонічний гонадотропін зв'язується з трансмембранними ЛГ/ХГ-рецепторами, що також зв'язують лютеїнізуючий гормон (ЛГ).

Основною фармакодинамічною дією препарату у жінок є поновлення мейозу ооцитів, розрив фолікула (овуляція), утворення жовтого тіла та продукування жовтим тілом прогестерону та естрадіолу. У жінок хоріонічний гонадотропін діє подібно до різкого підйому рівня ЛГ, що ініціює овуляцію.

Овітсел® застосовують для ініціювання остаточного дозрівання фолікулів та ранньої лютеїнізації після застосування лікарських препаратів, що стимулюють фолікулярний ріст. У порівняльних клінічних дослідженнях введення Овітселу® у дозі 250 мкг було таким же

ефективним, як і введення 5000 МО або 10000 МО сечового ЛХГ для індукції остаточного дозрівання фолікулів та ранньої лютеїнізації при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), та як введення 5000 МО сечового ЛХГ для індукції овуляції.

До теперішнього часу у людини не було знайдено жодних ознак розвитку антитіл до Овітрелу®. Повторне застосування Овітрелу® досліджувалося лише у чоловіків. Клінічне дослідження застосування препарату у жінок при проведенні ДРТ та при ановуляції обмежувалося одним лікувальним циклом.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення хоріогонадотропін альфа розподіляється до міжклітинної рідини з часом напіврозподілу, який становить приблизно 4,5 години. Рівноважний об'єм розподілу та загальний кліренс препарату становлять 6 л та 0,2 л/годину відповідно. Вказівок на те, що хоріогонадотропін альфа метаболізується та виводиться інакше, ніж ендогенний ЛХГ, немає.

Після підшкірного введення період кінцевого напіввиведення хоріогонадотропіну альфа з організму становить приблизно 30 годин, а абсолютна біодоступність – приблизно 40 %.

Порівняльні дослідження ліофілізованої та рідкої форм випуску препарату показали біоеквівалентність цих двох форм.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ініціювання остаточного дозрівання фолікулів та лютеїнізації після стимуляції фолікулярного росту у дорослих жінок при проведенні процедури суперовуляції перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), таких як запліднення *in vitro* (IVF);
- ініціювання овуляції та лютеїнізації у дорослих жінок з ановуляцією або олігоовуляцією після стимуляції фолікулярного росту.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин препарату.
- Пухлини гіпоталамуса або гіпофіза.
- Збільшення яєчників або кісти, які не зумовлені синдромом полікістозних яєчників.
- Гінекологічні кровотечі невідомої етіології.
- Карцинома яєчників, матки або молочних залоз.
- Активні форми тромбоемболічних розладів.

Овітрел® не можна застосовувати у випадках, коли неможливо отримати ефективну відповідь

на лікування, наприклад при:

- Первинній недостатності яєчників.
- Вадах розвитку статевих органів, несумісних з вагітністю.
- Фіброїдних пухлинах матки, несумісних з вагітністю.
- Настанні менопаузи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень лікарських взаємодій Овітрела® з іншими лікарськими препаратами не проводилось, але під час терапії із застосуванням ЛХГ не спостерігалось жодних клінічно значущих випадків таких лікарських взаємодій.

Особливості застосування.

Відстежування

Для покращення відстежування біологічних лікарських засобів слід чітко записувати назву та номер серії лікарського засобу, що застосовується.

Загальні рекомендації

Перед початком лікування слід оцінити неплідність пари з огляду на її придатність для лікування і для виявлення передбачуваних протипоказань до вагітності. Зокрема, пацієнтів слід обстежити на наявність гіпотиреозу, недостатності кори надниркових залоз, гіперпролактинемії та призначити відповідне специфічне лікування.

На даний час відсутній клінічний досвід застосування препарату при інших показаннях (таких як недостатність жовтого тіла або чоловічі патології), тому Овітрел® не показаний для лікування таких захворювань.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ)

Очікуваним наслідком контрольованої оваріальної стимуляції є певне збільшення розмірів яєчників. Це явище, що є найбільш поширеним у жінок із синдромом полікістозних яєчників, зазвичай минає без відповідного лікування.

На відміну від неускладненого збільшення яєчників, СГСЯ – це синдром, який проявляється з наростанням ступеня тяжкості. Він включає помітне збільшення яєчників, високі сироваткові рівні статевих стероїдів та зростання судинної проникності, яке може призводити до накопичення рідини в черевній, плевральній та зрідка – у перикардіальній порожнинах.

Легкі прояви СГСЯ можуть включати абдомінальний біль, абдомінальний дискомфорт та розтягнення та збільшення розмірів яєчників. Помірний СГСЯ може додатково проявлятися нудотою, блювання, асцитом, підтвердженим ультразвуковим дослідженням, та помітним збільшенням яєчників.

У тяжких випадках СГСЯ може додатково спостерігатися така симптоматика: серйозне збільшення розмірів яєчників, збільшення маси тіла, задишка та олігурія. При клінічному обстеженні можуть бути виявлені гіповолемія, згущення крові, електролітний дисбаланс, асцит, плевральні виливи або гострий респіраторний дистрес-синдром. У дуже поодиноких випадках тяжкий СГСЯ може бути ускладнений перекручуванням яєчників та тромбоемболічними ускладненнями, такими як емболія легеневої артерії, ішемічний інсульт та інфаркт міокарда.

Незалежні фактори ризику розвитку СГСЯ включають молодий вік, худорляву статуру, синдром полікістозних яєчників, високі дози екзогенних гонадотропінів, високі абсолютні або швидко зростаючі сироваткові рівні естрадіолу та попередні епізоди СГСЯ, а також велику кількість зростаючих оваріальних фолікулів або ооцитів, одержаних в циклах ДРТ.

Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення препарату Овітрел® може мінімізувати ризик оваріальної гіперстимуляції. Для раннього виявлення відповідних факторів ризику рекомендується проводити моніторинг циклів стимуляції за допомогою ультразвукового дослідження та визначення рівня естрадіолу.

Існує підстава припустити, що ЛХГ відіграє ключову роль в ініціації СГСЯ і що цей синдром може ставати тяжчим та тривалішим при настанні вагітності. Тому при наявності ознак оваріальної гіперстимуляції рекомендується відмінити введення ЛХГ та порадити пацієнтці утриматися від статевих контактів або застосовувати бар'єрні засоби контрацепції упродовж щонайменше 4 днів.

СГСЯ може швидко прогресувати (у межах 24 годин) і протягом кількох днів стати серйозним медичним ускладненням, тому пацієнтки повинні перебувати під медичним наглядом щонайменше протягом 2 тижнів після введення ЛХГ.

Зазвичай легкі або помірні форми СГСЯ минають спонтанно. Якщо спостерігається тяжка форма СГСЯ, лікування гонадотропінами необхідно припинити, пацієнтку слід госпіталізувати та розпочати відповідну терапію СГСЯ.

Багатоплідна вагітність

У пацієток, у яких проводиться індукція овуляції, частота багатоплідних вагітностей та народжень, підвищена порівняно із природним заплідненням. Більшість множинних запліднень представлена двійнями. Багатоплідна вагітність, особливо вищого порядку, несе підвищений ризик несприятливого результату пологів і перинатального періоду.

Для мінімізації ризику багатоплідної вагітності вищого порядку рекомендується ретельно контролювати оваріальну реакцію. При проведенні процедур ДРТ ризик багатоплідної вагітності пов'язаний головним чином з кількістю перенесених ембріонів, їхньою якістю та віком пацієнтки.

Переривання вагітності

Частота випадків переривання вагітності як у пацієток з ановуляцією, так і при застосуванні ДРТ вища, ніж після спонтанного запліднення.

Позаматкова вагітність

Жінки із захворюваннями маткових труб в анамнезі мають підвищений ризик позаматкової

вагітності незалежно від того, настала вона внаслідок спонтанного запліднення чи лікування безпліддя. Повідомлялося, що поширеність позаматкової вагітності після проведення ДРТ вища, ніж у загальній популяції.

Вроджені вади

Поширеність вроджених вад після проведення ДРТ може бути трохи вищою, ніж після спонтанного запліднення. Вважається, що це є наслідком різниці в характеристиках батьків (наприклад, материнський вік, якість сперми) та більшої частоти випадків багатоплідної вагітності.

Тромбоемболічні явища

У жінок з нещодавніми тромбоемболічними захворюваннями та у жінок, для яких загалом встановлені фактори ризику розвитку тромбоемболічних явищ, такі як індивідуальні або сімейні випадки, лікування гонадотропінами може призвести до подальшого підвищення ризику загострення або появи таких розладів. У таких жінок необхідно оцінити перевагу застосування гонадотропінів над ризиком розвитку подібних явищ. Проте слід відзначити, що власне вагітність та СГСЯ також збільшують ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Новоутворення репродуктивної системи

Існують повідомлення про розвиток як доброякісних, так і злоякісних новоутворень яєчників та інших органів репродуктивної системи у жінок, які для лікування безпліддя застосовували кілька лікарських препаратів. Ще не з'ясовано, чи збільшує лікування гонадотропінами базовий ризик розвитку таких пухлин у неплідних жінок.

Вплив на результати аналізу крові або сечі

Після введення протягом до 10 днів Овітрел® може впливати на результати імунологічного визначення рівня ЛХГ у сироватці крові або сечі, що може призводити до помилково позитивних результатів тестування на вагітність. Про це слід попередити пацієнток.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній дозі, тобто він практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Показань до застосування препарату Овітрел® у період вагітності немає. Дані, одержані для невеликої кількості випадків застосування препарату у період вагітності, вказують на відсутність уроджених вад або фето- чи неонатальної токсичності. Досліджень впливу хоріогонадотропіну альфа на репродуктивні функції тварин не проводилось, тому потенційний ризик такого застосування для людини невідомий.

Годування груддю

Овітрел® не показаний для застосування у період годування груддю. Дані щодо виділення хоріогонадотропіну альфа у молоко відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Овітрел® не впливає або майже не впливає на здатність пацієнток керувати автомобілем та працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати під наглядом лікаря, який має досвід лікування безпліддя.

Препарат призначений для підшкірного введення. Можна вводити лише прозорий розчин, який не містить сторонніх часток.

Максимальна доза препарату – 250 мкг. Слід застосовувати такі режими лікування.

Жінки при проведенні суперовуляції перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, таких як запліднення in vitro (IVF)

Вміст одного попередньо заповненого шприца Овітрелу® (250 мкг) вводять через 24-48 годин після останньої ін'єкції препарату фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) або людського менопаузального гонадотропіну (ЛМГ), тобто при досягненні оптимальної стимуляції фолікулярного росту.

Жінки з ановуляцією або олігоовуляцією

Вміст одного попередньо заповненого шприца Овітрелу® (250 мкг) вводять через 24-48 годин після досягнення оптимальної стимуляції фолікулярного росту. Пацієнтці рекомендується мати статеві зносини у день введення Овітрелу® та наступного дня.

Пацієнтки з ушкодженням функції нирок або печінки

Безпека, ефективність та фармакокінетичні параметри Овітрелу® у пацієнток з ушкодженням функції нирок або печінки не були встановлені.

Діти.

Показань до застосування Овітрелу® у педіатричній групі пацієнток немає.

Передозування.

Ефекти передозування Овітрелу® невідомі. Проте внаслідок передозування препарату існує можливість розвитку СГСЯ (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Стислий опис профілю безпеки

У порівняльних дослідженнях із застосуванням різних доз Овітрелу® було встановлено, що СГСЯ, пов'язаний з препаратом Овітрел®, має дозозалежний характер. СГСЯ спостерігався приблизно у 4 % пацієнток, які застосовували Овітрел®. Тяжка форма СГСЯ спостерігалась менш ніж у 0,5 % пацієнток (див. розділ «Особливості застосування»).

Перелік побічних реакцій

Далі використовуються наступні категорії частоти побічних реакцій: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути встановлена на підставі наявних даних).

З боку імунної системи Рідкісні: реакції гіперчутливості від легкого до важкого ступеня тяжкості, включаючи висипання, анафілактичні реакції та шок.

З боку нервової системи

Поширені: головний біль.

Судинні розлади

Рідкісні: тромбоемболія (як пов'язана, так і не пов'язана із СГСЯ).

Шлунково-кишкові розлади

Поширені: абдомінальний біль, абдомінальне розтягнення, нудота, блювання.

Непоширені: абдомінальний дискомфорт, діарея.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Поширені: легкий або помірний СГСЯ.

Непоширені: важкий СГСЯ.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Поширені: реакції у місці ін'єкції.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Препарат призначений для негайного та одноразового використання після першого відкривання. Однак у дослідженнях стабільності під час застосування було показано, що препарат залишається стабільним протягом 24 годин після відкривання упаковки при зберіганні при температурі 2-8 °C.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2-8 °C (у холодильнику). Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Протягом терміну придатності препарат можна зберігати при температурі не вище 25 °C протягом до 30 днів без повторного охолодження. Якщо розчин не був використаний протягом цих 30 днів, його слід утилізувати.

Упаковка.

По 0,5 мл розчину для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці (скло типу I) із пробкою-поршнем (галобутилова гума), пластиковим стрижнем поршня та фіксованою голкою з нержавіючої сталі, закритою комбінованим ковпачком (гума/поліпропілен). Один попередньо заповнений шприц у контурній чарунковій упаковці вміщений у картонну коробку.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Мерк Сероно С.п.А./Merck Serono S.p.A.

або

Мерк Сероно С.А., відділення у м. Обонн/Merck Serono S.A., Succursale d'Aubonne.

Місцезнаходження виробників та їхні адреси місця провадження діяльності.

Bia delle Magnolie 15 (p-n Промислова Зона), 70026 Модуньо (Барі), Італія/

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale), 70026 Modugno (Bari), Italy

або

Зон Індустрієль де Л'Урьєтаз, СН-1170 Обонн, Швейцарія/

Zone Industrielle de l'Ouriettaz, CH-1170 Aubonne, Switzerland.