

46

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

668/08.02.05 *Amel*

Ovitrelle 250 micrograms/0,5 ml, solution for injection in a pre-filled syringe.

Овитрел 250 микрограма/0,5ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Choriongonadotropin alfa\* 250 микрограма в 0,5 ml (еквивалентни на 6500 IU).

\* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от китайски хамстер.  
За помощните вещества виж т. 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Показания

Овитрел е показан за лечение на:

*Жени, подложени на суперовулация (стимулация на овулацията) преди прилагане на Асистирани Репродуктивни Технологии (АРТ), като in vitro оплождане (IVF):*

Овитрел се прилага за да предизвика крайната фаза на фоликулна зрялост и лутеинизация след стимулиране на фоликулния растеж.

*Ановулаторни или олигоовулаторни жени:* Овитрел се прилага за да предизвика овулация и лутеинизация при ановулаторни или олигоовулаторни пациентки, след стимулиране на фоликулния растеж.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Овитрел е предназначен за подкожно приложение.

Лечението с Овитрел трябва да се извършва под наблюдението на лекар, с опит в лечение на безплодието.

Препоръчва се придържане към следния дозов режим:

*Жени, подложени на суперовулация (стимулация на овулацията) преди прилагане на спомагателни техники за възпроизводство (АРТ), като in vitro Оплождане (IVF):*

Една предварително напълнена спринцовка с Овитрел (250 микрограма) се прилага 24 – 48 часа след последното приложение на FSH или hMG, т.е. когато е постигната оптимална стимулация на фоликулния растеж.

*Ановулаторни или олигоовулаторни жени:*

Една предварително напълнена спринцовка с Овитрел (250 микрограма) се прилага 24 – 48 часа след постигане на оптимална стимулация на фоликулния растеж. На пациентите се препоръчва да имат полов контакт в деня на прилагането на Овитрел и на следващия ден.

## 4.3. Противопоказания



Овитрел е противопоказан от съображения за сигурност в случаи на:

- Тумори на хипоталамуса и на хипофизата;
- Свръхчувствителност към активното вещество или към което и да е от помощните вещества;
- Уголемяване на яйчниците или киста, която не се дължи на поликистозно заболяване на яйчниците;
- Генекологично кървене с неустановен произход;
- Карцином на яйчниците, матката или млечната жлеза;
- Извънматочна бременност през последните 3 месеца;
- Тромбоемболично заболяване в активна форма;

Овитрел не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективно повлияване, например при:

- Първична овариална недостатъчност;
- Малформации на гениталиите, които не позволяват настъпването на бременност;
- Фиброидни тумори на матката, които са несъвместими с бременност;
- Жени в постменопаузална възраст;

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

До сега няма клиничен опит с Овитрел при други показания, които обикновено се лекуват с уринарен човешки хорионгонадотропин.

Преди започване на лечението, трябва да се установят причините за безплодие на двойката и да се оценят евентуалните противопоказания за бременност. Пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизата или хипоталамуса и да се приложи подходящо специфично лечение.

При пациентки с клинично значими системни заболявания, при които бременността може да доведе до влошаване на състоянието, трябва да се вземат специални предпазни мерки, преди прилагането на Овитрел.

При пациентки, подложени на овариална стимулация има повишен риск от развитие на Синдром на Свръхстимулация на Яйчниците (ССЯ), дължащ се на развитието на множество фоликули.

Синдромът на хиперстимулация на яйчниците може да се превърне в значимо усложнение, характеризиращо се с големи, склонни към руптура овариални кисти и наличие на асцит като част от клиничната картина на нарушение в кръвообращението. ССЯ, дължащ се на прекомерен отговор на яйчниците, може да се избегне като се прекрати приложението на hCG. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от коитус или да използват бариерни методи за контрацепция в продължение най-малко на 4 дни.

При всички пациентки преди започване на лечението и по време на самото лечение трябва внимателно да се проследяват серумните нива на естрадиол както и отговора на яйчниците (с помощта на ултразвуково изследване).

Рискът от многоплодна бременност вследствие на спомагателните техники за оплождане е свързан с броя на заместените емриони. При пациентки, подложени



индукция на овулацията, броят на многоплодни бременности и раждания (предимно близнаци) е по-висок, в сравнение с броя при естествено зачеване.

За да се намали рискът от ССЯ и многоплодна бременност се препоръчват ултразвукови прегледи на яйчниците както и проследяване серумните нива на естрадиол. При ановулаторни жени, рискът от ССЯ се увеличава при серумни нива на естрадиол  $> 1500 \text{ pg/ml}$  ( $5\,400 \text{ pmol/l}$ ) и повече от 3 фоликула с размер 14 мм в диаметър. При АРТ (асистирани репродуктивни технологии) има повишен риск от ССЯ при серумни нива на естрадиола  $> 3000 \text{ pg/ml}$  ( $11\,000 \text{ pmol/l}$ ) и 20 или повече фоликула с размер 12 мм в диаметър или повече. Когато стойностите на естрадиола са  $> 5\,500 \text{ pg/ml}$  ( $20\,000 \text{ pmol/l}$ ) и при наличие на общо 40 или повече фоликула, може да се наложи спиране на приложението на hCG.

За да се намали рискът от ССЯ и многоплодна бременност се препоръчва придържане към препоръчаната дозировка, режим на приложение и внимателно проследяване на терапията.

При ановулаторни пациентки както и при жени подложени на АРТ, честотата на спонтанните аборти е по-голяма, в сравнение с тази при естествените зачевания, но сравнима с честотата при жени с други проблеми във фертилитета.

По време на лечението с Овитрел е възможна минимална стимулация на тироидната функция, чиято клинична значимост не е установена.

Овитрел може да се прилага самостоятелно от пациентите, но при условие че те са подходящо обучени и имат достъп до съвети от специалист.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Няма проведени специфични проучвания за лекарствени взаимодействия на Овитрел с други лекарства. По време на терапията с hCG няма съобщения за клинично значими взаимодействия. До 10 дни след приложението на Овитрел може да се наблюдават фалшиво позитивни резултати в теста за бременност при имунологично определяне нивата на серумния / уринарния hCG.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Като се имат предвид показанията за употреба, Овитрел не трябва да се използва по време на бременност и кърмене. Няма клинични данни за употребата на Овитрел по време на бременност. Не са провеждани проучвания с hCG алфа върху репродуктивната способност при животни (виж 5.3.). Няма данни за потенциалния риск при хора.

Няма данни за екскретирането на хорионгонадотропин алфа в майчиното мляко.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В сравнителни проучвания с различни дози Овитрел са наблюдавани следните нежелани реакции, свързани дозо-зависимо с Овитрел: ССЯ, гадене и повръщане. ССЯ е наблюдаван при около 4% от пациентките, лекувани с



Овитрел. Има съобщения за тежък ССЯ при по-малко от 0,5% от пациентките (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

В редки случаи тромбоемболични състояния се свързват с лечението с менотропин hCG. Въпреки че такава нежелана реакция не е наблюдавана, има вероятност тя да се появи при лечение с Овитрел.

Извънматочна бременност, торзия на яйчниците и други усложнения са били наблюдавани при пациентки след приложение на hCG. Тези ефекти се смятат за съпътстващи, свързани с АРТ (Асистираните Репродуктивни Техники).

След преценка на събраните данни, бе установено, че могат да бъдат наблюдавани следните нежелани реакции:

Чести (>1/100, <1/10)

Реакции на мястото на инжектиране: Локални реакции/болка на мястото на инжектиране.

Общи: Главоболие, умора.

Нарушения в стомашно-чревния тракт: Повръщане/гадене, коремна болка.

Нарушения в репродуктивните функции: Лек или умерено тежък Синдром на Свръхстимулация на Яйчниците (ССЯ).

Не често срещани (>1/1000, <1/100)

Психиатрични нарушения: Депресия, раздразнителност, безпокойство.

Нарушения в стомашно-чревния тракт: Диария.

Нарушения в репродуктивните функции: тежък Синдром на Свръхстимулация на Яйчниците (ССЯ).

#### 4.8. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

Все пак има вероятност за поява на ССЯ след предозиране с Овитрел. (виж т. 4.4).

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гонадотропини, АТС код: G03G A08

Овител е лекарствен продукт, съдържащ хорионгонадотропин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология. Овитрел има същата аминокиселинна последователност както и уринарния човешки хорионгонадотропин. Хорион гонадотропинът се свързва върху овариалните theca и granulosa клетки към трансмембрания рецептор (LH/CG), който е общ и за лутеинизиращия хормон. Основната фармакодинамична активност при жените е възстановяване на мейозата на яйцеклетката, руптура на фоликула (овулация), формиране на жълто тяло и производство на прогестерон и естрадиол от жълтото тяло.

При жените хорионгонадотропин действа като заместител на LH пика, който предизвиква овулацията.

Овитрел се използва за да предизвика крайната фаза на фоликулна зрялост и лутеинизация след прилагане на лекарства за стимулация на фоликулния растеж.



В сравнителни клинични проучвания, прилагането на доза от 250 микрограма Овитрел е била толкова ефективна колкото и прилагането на доза от 5 000 IU и 10 000 IU уринарен човешки хорионгонадотропин за индуциране на крайната фоликулна зрялост и ранна лутеинизация при АРТ и толкова ефективна колкото и 5 000 IU от уринарен hCG за индукция на овулацията.

До сега при хора не е наблюдавано образуване на антитела към Овитрел. Продължителното прилагане на Овитрел е проучено само при мъже. Клиничните проучвания при жени, с индикации за АРТ и при ановулаторни жени се ограничават до I лечебен курс.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След венозно приложение, хорионгонадотропин алфа се разпределя в извънклетъчната течност с полуживот на разпределение около 4,5 часа. Обемът на разпределение в стабилно състояние и общият клирънс са съответно 6 l и 0,2 l/h. Няма данни, че рекомбинантния хорионгонадотропин се метаболизира и отделя по различен начин от ендогенния hCG.

След подкожно приложение, хорионгонадотропин алфа се елиминира от организма с терминален полуживот от около 30 часа и абсолютната му бионаличност е около 40%.

Сравнително проучване между регистрираната freeze-dried формулировка и течната формулировка показва наличие на биоеквивалентност между тях.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност на хорионгонадотропин не показват наличие на токсичност.

Не са провеждани изследвания за карциногенен потенциал. Това е оправдано, като се има предвид белтъчната природа на лекарствения продукт и отрицателните резултати от тестовете за генотоксичност.

Не са провеждани изследвания върху животни за влиянието на Овитрел върху репродуктивността.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Манитол	27,3 mg
Метионин	0,1 mg
Полоксамер 188	0,05 mg
Разредена фосфорна киселина	0,49 mg
Натриев хидроксид	q.s. to pH 7
Вода за инжекции	q.s. до 0,5 ml

### 6.2. Физикохимични несъвместимости

Не са провеждани изследвания за несъвместимост, поради което този лекарствен продукт не трябва да се употребява едновременно с други лекарства.

### 6.3. Срок на годност



2 години.

След отваряне, продуктът трябва да се използва веднага. Въпреки това по време на употребата е доказана стабилност в рамките на 24 часа при температура 2 °С-8 °С.

### 6.3. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°С-8°С). Да се съхранява в оригиналната опаковка. В рамките на срока на годност разтворът може да се съхранява при температура при или под 25°С в продължение на 30 дни без през този период да се замразява отново. Ако не е бил използван, след изтичане на тези 30 дни, трябва да се изхвърли.

### 6.5. Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ограничител на буталото (халобутилова гума), бутало (пластмасово) и с игла за инжектиране (неръждаема) – в опаковка по 1 бр.

### 6.6 Инструкции за употреба

Трябва да се използва само бистър разтвор, без частици. Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания. Само за еднократна употреба.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Serono Europe Limited  
56, Marsh Wall  
London E14 9TP  
United Kingdom

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА  
Август 2004г.

