

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ОВІТРЕЛ
(OVITRELLE®)

Склад:

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції.
Код АТС G03G A08.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Противоказання.

- Пухлини гіпоталамуса або гіпофіза;
- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату;
- збільшення розмірів яєчників або кісти, не зумовлені синдромом полікістозних яєчників;
- гінекологічні кровотечі невідомої етіології;
- карцинома яєчників, матки або молочних залоз;
- позаматкова вагітність у попередні 3 місяці;
- активні форми тромбоемболічних розладів.

Овітрел не слід застосовувати у випадках, коли неможливо одержати ефективну реакцію на лікування, наприклад:

- при первинній недостатності яєчників;
- при вадах розвитку статевих органів, несумісних з вагітністю;
- при фіброїдних пухлинах матки, несумісних з вагітністю;
- жінкам після настання менопаузи.

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. 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 гонадотропіна (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 статевий акт у день введення Овітрелу та наступного дня.

Побічні реакції.

У порівняльних дослідженнях із застосуванням різних доз Овітрелу були встановлені такі побічні ефекти препарату, що мають дозозалежний характер: синдром гіперстимуляції яєчників, нудота і блювання. Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) спостерігався приблизно у 4 % пацієток, які застосовували Овітрел. Тяжка форма СГСЯ спостерігалася менш ніж у 0,5 % пацієток.

У поодиноких випадках терапія менотропіном/ЛХГ (людським хоріонічним гонадотропіном) спричиняє розвиток тромбоемболічних розладів. Хоча такі побічні ефекти при застосуванні Овітрелу не спостерігалися, цієї можливості виключати не можна.

Повідомлялося про випадки позаматкової вагітності, перекручування яєчників та інші ускладнення, що спостерігалися у пацієток після застосування ЛХГ. Вони вважаються супутніми ускладненнями застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Згідно з оцінкою, після застосування Овітрелу можуть спостерігатися наступні побічні ефекти. У межах кожної групи побічні ефекти перелічені у порядку зменшення ступеня їх тяжкості.

Часто (>1/100, <1/10)

Шлунково-кишкові розлади: абдомінальний біль, відчуття розтягнення та дискомфорту у черевній порожнині, нудота, блювання.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз: незначний або помірний синдром гіперстимуляції яєчників (включаючи супутні симптоми).

Загальні розлади та реакції у місці введення: головний біль, підвищена втомлюваність, місцеві реакції або біль у місці ін'єкції.

Нечасто (>1/1000, <1/100)

Психічні розлади: депресія, дратівливість, занепокоєння.

Шлунково-кишкові розлади: діарея.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз: тяжкий синдром гіперстимуляції яєчників (включаючи супутні симптоми), біль у грудях.

Дуже рідко (< 1/10000)

Розлади з боку імунної системи: реакції гіперчутливості від легкого до важкого ступеня тяжкості, включаючи анафілактичні реакції та шок.

Судинні розлади: тромбоемболія, зазвичай пов'язана з помірним або тяжким СГСЯ.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: легкі тимчасові шкірні реакції, що проявляються у вигляді висипань.

Передозування.

Хоча про випадки передозування препарату не повідомлялося, проте існує ймовірність розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) внаслідок передозування Овітрелу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Приймаючи до уваги призначення препарату, Овітрел не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Клінічні дані щодо впливу Овітрелу на вагітність відсутні. Досліджень впливу хоріогонадотропіну альфа на репродуктивні функції тварин не проводилось. Потенційний ризик такого застосування для людини невідомий. Дані про виділення хоріогонадотропіну альфа у грудне молоко відсутні.

Діти. Овітрел не застосовується для лікування дітей.

Особливості застосування.

На сьогодні відсутній клінічний досвід застосування Овітрелу при інших показаннях, при яких зазвичай застосовують людський хоріонічний гонадотропін, виділений із сечі.

До початку лікування слід оцінити безпліддя подружжя з огляду на його придатність для лікування і для виявлення передбачуваних протипоказань до вагітності. Зокрема, пацієнтів слід обстежити на наявність гіпотиреозу, недостатності кори надниркових залоз, гіперпролактинемії, і призначити їм відповідне специфічне лікування.

З особливою обережністю слід призначати Овітрел пацієнткам із клінічно значущими системними захворюваннями, при яких вагітність може спричинити погіршення їхнього стану.

Під час оваріальної стимуляції у пацієнок підвищується ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) внаслідок розвитку багатьох фолікулів.

Синдром гіперстимуляції яєчників може стати серйозним медичним ускладненням, що характеризується наявністю великих оваріальних кіст, схильних до розриву, та асцити на тлі клінічної картини циркуляторних розладів.

У тяжких випадках СГСЯ може спостерігатися така симптоматика: біль і відчуття розтягнення у черевній порожнині, значне збільшення яєчників, збільшення маси тіла, задишка, олігурія та шлунково-кишкові симптоми, включаючи нудоту, блювання та діарею. При клінічному обстеженні можуть бути виявлені гіповолемія, гемоконцентрація, електролітний дисбаланс, асцит, плевральні виливи, гідроторакс та гостра легенева недостатність. У дуже поодиноких випадках тяжкий СГСЯ може бути ускладнений перекручуванням яєчників та тромбоемболічними ускладненнями, такими як емболія легеневої артерії, ішемічний інсульт та інфаркт міокарда.

Дотримання рекомендованого дозування і режиму введення Овітрелу, а також ретельний моніторинг терапії зменшать частоту випадків гіперстимуляції яєчників. Для раннього встановлення відповідних факторів ризику рекомендується проводити моніторинг циклів стимуляції за допомогою ультразвукового дослідження та визначення рівня естрадіолу.

При ановуляції ризик розвитку СГСЯ збільшується при сироватковому рівні естрадіолу, більшому за 1500 пг/мл (5400 пмоль/л), та наявності більше 3 фолікулів діаметром 14 мм або більше. При застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) підвищений ризик СГСЯ існує при сироватковому рівні естрадіолу, більшому за 3000 пг/мл (11000 пмоль/л) та наявності 20 або більше фолікулів діаметром 12 мм або більше. При рівні естрадіолу, більшому за 5500 пг/мл (20000 пмоль/л) та наявності загалом 40 або більше фолікулів слід відмінити введення ЛХГ.

СГСЯ легкого та помірного ступеня тяжкості зазвичай минає спонтанно. Якщо спостерігається СГСЯ у тяжкій формі, лікування гонадотропінами слід припинити,

якщо воно ще продовжується, пацієнтку слід госпіталізувати та розпочати відповідну терапію СГСЯ.

При наявності ознак синдрому гіперстимуляції рекомендується відмінити введення ЛХГ. Пацієнткам слід порадити утримуватися від статевих актів або застосовувати бар'єрні засоби контрацепції протягом щонайменше 4 днів.

Ризик багатоплідної вагітності при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій пов'язаний з кількістю пересаджених ембріонів. При індукції овуляції частота багатоплідних вагітностей та народжень (переважно представлених двійнями), є вищою, ніж при природному заплідненні. Для зниження ризику багатоплідної вагітності рекомендується ретельно контролювати оваріальну реакцію.

Частота викиднів як у пацієнок з ановуляцією, так і у жінок при застосуванні ДРТ, є дещо вищою, ніж у нормальній популяції, але порівняною з такою, що спостерігається у жінок з іншими розладами репродуктивної системи.

Поширеність уроджених вад після проведення ДРТ може бути трохи вищою, ніж після спонтанного запліднення. Це може бути зумовлено різницею у характеристиках батьків (наприклад, вік матері, генетичні фактори), самою процедурою ДРТ або наслідком багатоплідної вагітності.

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

Під час застосування Овітрелу можлива незначна стимуляція щитовидної залози, клінічне значення якої невідоме.

Самостійне введення Овітрелу можуть проводити лише належним чином навчені пацієнтки, які мають можливість консультиватися з фахівцем у разі необхідності.

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

Досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилося.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Хоча спеціальних досліджень лікарських взаємодій Овітрелу з іншими лікарськими препаратами не проводилося, під час терапії із застосуванням ЛХГ не спостерігалось жодних клінічно значущих випадків таких взаємодій. Після введення протягом до 10 днів Овітрел може впливати на результати імунологічного визначення рівня ЛХГ у крові або сечі, що може призводити до помилково позитивних результатів при тестуванні на вагітність.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Овітрел – це лікарський препарат хоріогонадотропіну альфа, виробленого за технологією із застосуванням рекомбінантної ДНК. Хоріогонадотропін альфа має амінокислотну послідовність, спільну з ЛХГ, виділеним із сечі. На клітинах оваріальної теки (і гранульози) хоріонічний гонадотропін зв'язується з

трансмембранними ЛГ/ХГ-рецепторами, що зв'язують також лютеїнізуючий гормон (ЛГ).

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

Овітрел застосовують для ініціювання остаточного дозрівання фолікулів та ранньої лютеїнізації після застосування лікарських препаратів, що стимулюють фолікулярний ріст. У порівняльних клінічних дослідженнях введення Овітрелу 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 ДРТ, та як введення 5000 МО сечового ЛХГ для індукції овуляції.

До теперішнього часу не було знайдено жодних ознак розвитку антитіл до Овітрелу у людини. 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 у міжклітинну рідину з часом напіврозподілу, який становить приблизно 4,5 години. Рівноважний об'єм розподілу та загальний кліренс препарату становлять відповідно 6 л та 0,2 л/годину. Вказівок на те, що хоріогонадотропін альфа метаболізується та виводиться інакше, ніж ендogenousний 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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Значення рН розчину становить 6,7-7,3, а осмоляльність – 250-400 мОсм/кг.

Несумісність.

Оскільки спеціальних досліджень сумісності не проводилося, препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

Умови зберігання.

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

Протягом терміну придатності розчин може зберігатись при температурі не вище 25 °С протягом до 30 днів без повторного охолодження. Якщо розчин не був використаний протягом цих 30 днів, його слід позбутися.

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.

Via delle Magnolie 15 (р-н Промислова Зона), 70026 Модуньо (Барі), Італія/

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

або

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

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