

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OVİTRELLE 250 mikrogram/0.5 ml kullanıma hazır şırıngada enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 kullanıma hazır şırınga etkin madde olarak 0.5 ml'de 250 mikrogram koriogonadotropin alfa* (yaklaşık 6500 IU'ya eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit: (az miktarda pH ayarlayıcı)

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

* rekombinant DNA teknolojisi ile *çin hamster yumurtalık* hücrelerinde üretilmiştir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz çözelti
Çözeltinin pH'sı 7.0 ± 0.3 , ozmolaritesi 250-400 mOsm/L

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

OVİTRELLE aşağıdaki tedavilerde endikedir;

İn vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımla üreme teknikleri için süperovulasyon yapılan kadınlarda: OVİTRELLE foliküler gelişmenin stimülasyonu sonrası nihai foliküler olgunlaşmayı ve luteinizasyonunu tetiklemek için uygulanır.

Anovulatuvar ya da oligoovulatuvar kadınlarda: OVİTRELLE foliküler gelişim stimülasyonu sonrası, anovulatuvar ya da oligoovulatuvar hastalarda ovulasyonu ya da luteinizasyonu tetiklemek için uygulanır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

OVİTRELLE ile tedavi, üreme problemleri tedavisinde uzman bir hekimin gözetimi altında yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Aşağıdaki doz rejimi uygulanmalıdır:

In vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımla üreme teknikleri için süperovulasyon yapılan kadınlarda:

FSH ya da hMG preparatının son uygulamasından 24 - 48 saat sonra, yani foliküler gelişimin optimal stimülasyonuna ulaşıldığı zaman, bir kullanıma hazır şırıngada OVİTRELLE (250 mikrogram) uygulanır.

Anovulatuvar ya da oligoovulatuvar kadınlarda:

Foliküler gelişimin optimal stimülasyonuna ulaşıldıktan 24 - 48 saat sonra bir kullanıma hazır şırıngada OVİTRELLE (250 mikrogram) uygulanır. Hastaya, OVİTRELLE enjeksiyonu uygulandığı gün ve sonraki gün cinsel temasta bulunması önerilir.

Uygulama şekli:

OVİTRELLE subkutan uygulama için tasarlanmıştır.

OVİTRELLE'i hastanın kendi kendine uygulaması, ancak yeterince eğitilmiş hastalarda ve uzman tavsiyesine uyulmasıyla yapılabilir.

Ovitrelle tek kullanımlıktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda OVİTRELLE'in güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

OVİTRELLE'in pediyatrik popülasyonda kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

OVİTRELLE aşağıdaki durumlarda güvenlilik nedeniyle kontrendikedir:

- hipotalamus veya hipofiz tümörleri,
- etkin madde veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı duyarlılık,
- polikistik over hastalığından kaynaklanmayan yumurtalık büyümesi veya kisti,
- sebebi bilinmeyen jinekolojik kanamalar,
- yumurtalık, rahim veya meme kanseri,
- son üç ayda dış gebelik,
- aktif tromboembolik hastalıklar,

Etkili bir tedavi cevabı alınmayacağı için OVİTRELLE aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır :

- primer over yetmezliği,
- cinsel organların gebeliğe olanak sağlamayacak malformasyonları,

- gebeliği engelleyecek durumdaki uterus miyomları,
- postmenopozal kadınlarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bugüne kadar, idrar kaynaklı insan korionik gonadotropini ile yaygın olarak tedavi uygulanan diğer endikasyonlarda OVİTRELLE ile klinik deneyim yoktur.

Tedaviye başlamadan önce, eşlerin infertilite nedenleri araştırılmalı ve gebelik için kontrendikasyon teşkil edebilecek olaylar değerlendirilmelidir. Hastalar özellikle hipotiroidizm, adrenokortikal yetmezlik, hiperprolaktinemi ve hipofizer veya hipotalamik tümörlerin varlığı açısından değerlendirilmeli ve gerekiyorsa bu hastalara uygun spesifik tedavi verilmelidir.

Diğer durumların (korpus luteum yetmezliği ya da erkeğe bağlı durumlar) tedavisinde OVİTRELLE ile klinik deneyim yoktur, bu nedenle OVİTRELLE bu durumlarda endike değildir.

Klinik olarak belirgin sistemik hastalığı olan hastalarda, gebelik durumun kötüleşmesine yol açabileceğinden, OVİTRELLE uygulanmadan önce özel önlemler alınmalıdır.

Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS)

Ovaryen stimülasyon tedavisi yapılan hastalarda, çoğul foliküler gelişim nedeniyle ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmesi riski artar.

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu, rüptüre eğilimli büyük yumurtalık kistleri, kilo artışı, dispne, oligüri ve dolaşım disfonksiyonuna yol açabilecek klinik bir tablo içerisinde asit oluşumu ile karakterize ciddi bir tıbbi olay haline gelebilir. Şiddetli ovaryen hiperstimülasyon sendromu nadir durumlarda hemoperitonyum, akut pulmoner distres, over torsiyonu ve tromboembolizm ile komplike olabilir.

OHSS riskini en aza indirmek için, tedavi öncesi ve tedavi esnasında düzenli aralıklarla foliküler gelişimin ultrasonla incelenmesi ve/veya serum estradiol ölçümleri yapılması önerilir. Anovulasyon durumunda, serum estradiol düzeyi > 1500 pg/mL (5400 pmol/L) olursa ve 3'den fazla folikülün çapı 14 mm veya daha büyük olursa, OHSS riski artar. Yardımla üreme tekniklerinde, serum estradiol düzeyi > 3000 pg/mL (11000 pmol/L) ve 18 ya da daha fazla folikül 11 mm ya da daha büyük çapta olursa OHSS riski artar.

Aşırı over cevabından ötürü ovaryen hiperstimülasyon sendromundan, hCG uygulaması yapılmayarak sakınılabılır. Bu nedenle, ovaryen stimülasyon bulguları serum estradiol düzeyi > 5500 pg/mL (20000 pmol/L) olduğunda, ve/veya toplamda 30 ya da daha fazla folikül varlığında, hCG uygulanmaması ve hastalara en az 4 gün cinsel birleşmede bulunmamaları veya bariyer metotlarını kullanmaları önerilir.

Çoğul gebelik

Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, çoğul gebelik ve doğum (ekseriya ikiz) insidansı doğal döllenme ile karşılaştırıldığında artmaktadır. Yardımla üreme teknolojilerini takiben çoğul gebelik riski yerleştirilen embriyo sayısı ile ilgilidir.

Tavsiye edilen OVİTRELLE dozajına ve verilme şekline uymak ve tedaviyi dikkatlice takip etmek, ovaryen hiperstimülasyonu ve çoğul gebelik insidansını en aza indirir. OHSS veya çoğul gebelik riski olasılığı olduğunda, tedavi sonlandırılması düşünülmelidir.

Düşük

Hem anovulatuvar hastalarda hem de yardımla üreme tekniği uygulanan kadınlarda düşük oranı, normal popülasyondan daha yüksektir, ancak diğer fertilitate problemi olan kadınlarda gözlenen oranlarla benzer düzeydedir.

Dış gebelik

Yardımla üreme tekniği (ART), özellikle IVF uygulanan infertil kadınlar sıklıkla tubal anomalilere de sahip olduğundan dış gebelik insidansı oranı artabilir. Gebeliğin intrauterin olduğunu erken dönem ultrason ile teyit etmek ve herhangi bir dış gebelik olasılığını dışlamak önemlidir.

Konjenital malformasyonlar

Yardımla üreme tekniğinden (ART) sonra konjenital malformasyonların insidansı, spontan dölleneğe göre çok az artış gösterebilir. Bu durumun, ebeveynlere ait özelliklerin farklılığından (örn. anne yaşı, sperm özellikleri) ve çoğul gebeliğin yüksek insidansından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tromboembolik olaylar

Yeni veya devam eden tromboembolik hastalığı olan kadınlarda veya bireysel ya da ailesel geçmiş gibi tromboembolik olay için bilinen risk faktörlerine sahip kadınlarda, gonadotropinlerle tedavi, bu tip olayların şiddetlenme ya da ortaya çıkma riskini artırabilir. Bu kadınlarda gonadotropin uygulamasının yararları ve riskleri kıyaslanmalıdır. Ayrıca, OHSS'nin yanı sıra gebeliğin kendisinin de pulmoner emboli, iskemik inme veya miyokard enfarktüsü gibi artmış tromboembolik olay riski taşıdığı da unutulmamalıdır.

Serum ya da üriner testlerle etkileşim

OVİTRELLE, uygulamanın ardından on güne kadar, immünolojik serum / üriner hCG tayini ile etkileşim göstererek yalancı pozitif gebelik testine neden olabilir. Hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

Diğer bilgiler

OVİTRELLE tedavisi sırasında hafif bir tiroit stimülasyonu olabilir ve bunun klinik ilintisi bilinmemektedir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez" olarak kabul edilebilir.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

OVİTRELLE ve diğer ilaçlarla belli bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Bununla beraber hCG tedavisi esnasında klinik olarak belirgin ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

OVİTRELLE, uygulamanın ardından on güne kadar, immünolojik serum / üriner hCG tayini ile etkileşim göstererek yalancı pozitif gebelik testine neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar

OVİTRELLE gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Gebelik dönemi

Endikasyon düşünüldüğünde, OVİTRELLE gebelikte kullanılmamalıdır. Gebelerde yapılmış klinik veri mevcut değildir. Koriogonadotropin alfa ile hayvanlarda üreme çalışması yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Koriogonadotropin alfanın süte geçip geçmediğine dair veri yoktur. OVİTRELLE emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üremeye olumsuz etkisi yoktur. Aksine infertil kadın ve erkek hastalarda üremeyi sağlamak için kullanılır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

OVİTRELLE kullanımının araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisinin olmadığı veya göz ardı edilebilir olduğu düşünülmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Değişik dozlarda OVİTRELLE ile yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, OVİTRELLE'in dozuyla bağlantılı olarak istenmeyen şu etkilerin olduğu gözlenmiştir: ovaryen hiperstimülasyon sendromu, kusma ve bulantı. Ovaryen hiperstimülasyon sendromu OVİTRELLE ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 4'ünde gözlenmiştir. Ciddi ovaryen hiperstimülasyon sendromu % 0.5'den az hastada bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Nadir durumlarda, menotropin/hCG tedavisi ile tromboembolizm bağlantısı gözlenmiştir. Her ne kadar bu advers etki gözlenmemiş olsa da, bunun OVİTRELLE ile de meydana gelmesi olasılığı vardır.

Bazı hastalarda hCG uygulaması sonrasında ektopik gebelik, over torsiyonu ve diğer şikayetler bildirilmiştir. Bunların ART ile birlikte ortaya çıkan etkiler olduğu düşünülmektedir.

Tüm verilerin değerlendirilmesi sonucunda OVİTRELLE uygulamasından sonra aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlenebilir. İstenmeyen etkiler her bir sıklık grubu içinde, azalan ciddiyetine göre sunulmaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar ve şok dahil hafif ila şiddetli hipersensitivite reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Depresyon, sinirlilik, huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar:

Çok seyrek: OHSS ile birlikte ya da OHSS'den bağımsız olarak tromboembolizm

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Kusma, bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Diyare

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Çok seyrek: Döküntü benzeri geri dönüşümlü hafif deri reaksiyonları

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Yaygın: Hafif ila orta şiddette ovaryen hiper stimülasyon sendromu

Yaygın olmayan: Şiddetli ovaryen hiperstimülasyon sendromu, meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Dış gebelik, ovar torsiyonu ve diğer komplikasyonlar hastalarda hCG uygulanmasından sonra rapor edilmiştir. Bu istenmeyen etkiler yardımıla üreme teknolojilerinin beraber uygulanmasıyla ilişkilidir.

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

OVİTRELLE aşırı dozunun etkileri bilinmemektedir. Yine de, OVİTRELLE'in aşırı dozunun ovaryen hiperstimülasyon sendromuna (OHSS) yol açma olasılığı vardır (Bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Cinsiyet hormonları ve genital sistem modülatörleri, gonadotropinler.

ATC kodu: G03GA08

Etki mekanizması OVİTRELLE, rekombinant DNA teknikleri ile üretilmiş koriogonadotropin alfa içeren tıbbi bir üründür. Üriner insan koriyonik gonadotropini (hCG) ile aynı amino asit zincir dizisine sahiptir. Korionik gonadotropin, ovaryen teka (ve granüloza) hücrelerine, luteinizan hormon ile ortak kullanılan bir transmembran reseptör (LH/CG reseptör) aracılığıyla bağlanır.

Farmakodinamik etkileri

Kadınlarda temel farmakodinamik aktivite, oositlerin mayoza başlaması, folikülün çatlaması (ovulasyon), korpus luteum formasyonu ve korpus luteum tarafından progesteron ve estradiol üretimidir.

Kadınlarda, korionik gonadotropin ovulasyonu tetikleyen LH zirvesine benzer etkiler gösterir. OVİTRELLE, nihai foliküler olgunlaşmayı tetiklemede ve foliküler gelişimin uyarılması için yapılan tedaviler sonrası erken luteinizasyonda kullanılır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, 250 mikrogram doz OVİTRELLE uygulamasının yardımıyla üreme tekniklerinde erken luteinizasyon ve nihai foliküler olgunlaşmayı indüklemeye 5000 IU ve 10000 IU üriner hCG kadar etkili ve ovulasyon indüksiyonunda 5000 IU üriner hCG kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Şimdiye kadar, OVİTRELLE'e karşı insanlarda antikor gelişme işareti yoktur. Tekrarlanan OVİTRELLE enjeksiyonları ile ilgili yalnızca erkekler üzerinde araştırma yapılmıştır. Anovulasyon ve Yardımla Üreme Teknikleri (ART) endikasyonu için kadınlarda klinik araştırma bir tedavi siklusu ile sınırlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Subkutan uygulamayı takiben tam biyoyararlılık yaklaşık % 40'dır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben, koriogonadotropin alfa yaklaşık 4.5 saat dağılım yarı ömrü ile ekstraselüler sıvı aralığına dağılır. Dağılımın sabit durum hacmi 6 L'dir.

Biyotransformasyon

Koriogonadotropin alfa'nın metabolize olduğuna ve endojen hCG'den daha farklı atıldığına dair belirti yoktur.

Eliminasyon:

Subkutan uygulamayı takiben, koriogonadotropin alfa yaklaşık 30 saat terminal yarı ömrü ile vücuttan elimine edilir.

Toplam klirens 0.2 L/saat'dir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, yinelenen doz toksisitesi ve genotoksitenin konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlikesi olmadığını

göstermektedir. Karsinojenik potansiyeline ilişkin çalışmalar yapılmamıştır. Bunun nedeni, etkin maddenin protein benzeri yapıda olması ve genotoksisite analizlerinin negatif çıkmasıdır.

Hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Metiyonin
Poloksamer 188
Dilue fosforik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Açıldıktan sonra, ürün hemen kullanılmalıdır. Yine de 2-8°C’de kullanım dayanıklılığı 24 saat için gösterilmiştir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C’de buzdolabında saklayınız. Orijinal ambalajında saklayınız.

Raf ömrü içinde, buzdolabı olmadığına, çözelti 25°C ya da altındaki sıcaklıklarda 30 güne kadar saklanabilir. Kullanılmamışsa 30 günden sonra atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanıma hazır Tip I cam şırıngada 0.5 ml çözelti, plastik piston ve halobutil kauçuk piston tıpası ve paslanmaz enjeksiyonluk iğnesi ile – 1’lik ambalaj

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

Sadece tek kullanım içindir.

Sadece berrak, partikülsüz çözelti kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Rüzgarlıbahçe Mah. Kavak Sok. No: 16/18
Kavacık Ticaret Merkezi Kat: 4-5-6

PK.34810 Kavacık-Beykoz / İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Faks: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI
123/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 06.11.2007
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ