

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OVİTRELLE 250 mikrogram/0,5 ml kullanıma hazır şırıngada enjeksiyonluk çözelti
Steril

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 teknolojileri (YÜT) 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:

Maksimum doz 250 mikrogramdır. Aşağıdaki doz rejimi uygulanmalıdır:

İn vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımla üreme teknolojileri (YÜT) 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.

OVİTRELLE 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.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Hipotalamus veya hipofiz tümörleri,
- etkin madde veya yardımcı maddelerin herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1) karşı duyarlılık,
- polikistik over sendromu ile ilişkili olmayan yumurtalık büyümesi veya kisti,
- etiyojisi bilinmeyen jinekolojik kanamalar,
- yumurtalık, rahim veya meme kanseri,
- aktif tromboembolik hastalıklar,

Etkili bir tedavi cevabı alınamayacağı 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

Genel öneriler

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.

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

Belli bir derecede over büyümesi, kontrollü over stimülasyonunun beklenen bir etkisidir. Bu, daha yaygın olarak polikistik over sendromlu kadınlarda görülür ve genellikle tedavi olmadan kendiliğinden kaybolur.

Komplike olmayan over büyümesinden farklı olarak OHSS, artan şiddet derecelerinde kendini gösterebilen bir durumdur. Belirgin over büyümesi, yüksek serum seks steroidleri ve peritoneal, plevral ve nadiren perikardial boşluklarda sıvı birikimine yol açabilen vasküler permeabilite artışı ile karakterize bir tablodur.

OHSS'nin hafif belirtileri karın ağrısı, karında rahatsızlık ve şişkinlik ve büyümüş yumurtalıkları içerebilir. Orta şiddette OHSS'de ilaveten bulantı, kusma, ultrasonda asit varlığının kanıtı veya belirgin over büyümesi görülebilir.

Şiddetli OHSS ile ilişkili semptomlar ise şiddetli over büyümesi, kilo artışı, dispne veya oligüriyi içerir. Klinik değerlendirmede hipovolemi, hemokonsantrasyon, elektrolit denge bozukluğu, assit, plevral efüzyon veya akut pulmoner distres gibi olaylar görülebilir. Çok nadiren, şiddetli OHSS; over torsiyonu veya pulmoner emboli, iskemik inme veya miyokard enfarktüsü gibi tromboembolik olaylar ile komplike olabilir.

OHSS gelişimi için bağımsız risk faktörleri genç yaş, yağsız vücut kütlesi, polikistik over sendromu, eksojen gonadotropinlerin daha yüksek dozları, yüksek seviyede mutlak veya hızla artan serum östradiol düzeyi ve önceki OHSS öyküsü, yüksek sayıda gelişmekte olan over folikülü ve YÜT sikluslarında fazla sayıda oosit toplanmasını içerir.

Önerilen OVİTRELLE dozuna ve uygulama şekline uymak overyan hiperstimülasyon riskini minimize edebilir. Risk faktörlerinin erken tespiti için ultrason taramalarının yanı sıra östradiol ölçümleriyle stimülasyon döngülerinin izlenmesi tavsiye edilir.

hCG'nin OHSS'yi tetiklemede önemli bir rol oynadığını ve eğer gebelik oluşursa sendromun daha şiddetli ve daha uzun süreli olabileceğine işaret eden kanıt mevcuttur. Bu nedenle, overyan hiperstimülasyon meydana gelirse, hCG'nin kesilmesi ve hastanın cinsel ilişkiden uzak durması veya en az 4 gün süreyle bariyer kontraseptif yöntemleri kullanması tavsiye edilir.

OHSS, hızla (24 saat içinde) ilerleyebileceğinden ya da birkaç gün içinde şiddetli bir tıbbi olaya dönüşebileceğinden, hastalar hCG uygulamasının ardından en az iki hafta süresince takip edilmelidir.

Hafif veya orta şiddette OHSS genellikle spontan olarak sonlanır. Eğer şiddetli OHSS meydana gelirse, gonadotropin tedavisinin durdurulması ve hastanın hastaneye yatırılması ve uygun tedavinin başlatılması önerilir.

Çoğul gebelik

Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, çoğul gebelik ve doğum insidansı doğal gebelik ile karşılaştırıldığında artmaktadır. Çoğul gebelikler çoğunlukla ikizdir. Özellikle yüksek dereceli çoğul gebelik, artan olumsuz maternal ve perinatal sonuç riskleri taşır.

Çoğul gebelik oluşma riskini en aza indirmek için, over cevabının dikkatle izlenmesi önerilir. YÜT uygulanan hastalarda çoğul gebelik riski esas olarak yerleştirilen embriyo sayısı, bunların kalitesi ve hastanın yaşı ile ilişkilidir. OHSS veya çoğul gebelik riski olasılığı olduğunda, tedavi sonlandırılması düşünülmelidir.

Gebelik kaybı

Ovulasyon indüksiyonu veya YÜT için foliküler gelişimin stimüle edildiği hastalarda düşük veya abortus sonucu gebelik kaybı oranı, normal gebelik kayıplarından daha fazladır.

Dış gebelik

Tubal hastalık hikayesi olan kadınlarda, fertilite tedavisi ile veya spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilse de, dış gebelik riski vardır. Bu hastalarda YÜT sonrası dış gebelik prevalansının genel popülasyonunkine kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Konjenital malformasyonlar

YÜT sonrası konjenital malformasyonların prevalansı, spontan döllenmeye 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

Yakın zamanda tromboembolik hastalığı olan kadınlarda veya bireysel ya da ailesel gibi geçmiş tıbbi öyküsünde tromboembolik olay için bilinen risk faktörlerine sahip kadınlarda, gonadotropinlerle tedavi, bu tip olayların şiddetlenme ya da ortaya çıkma riskini arttırabilir. Bu kadınlarda gonadotropin uygulamasının yararları ve riskleri kıyaslanmalıdır. Ayrıca, OHSS'nin yanı sıra gebeliğin kendisinin de artmış tromboembolik olay riski taşıdığı da unutulmamalıdır.

Reprodüktif sistem neoplazileri

İnfertilite tedavisi için çoklu tedavi rejimleri uygulanan kadınlarda, gerek iyi huylu gerekse kötü huylu olmak üzere over ve diğer üreme sistemi neoplazileri bildirilmiştir. İnfertil kadınlarda gonadotropin tedavisinin bu tür tümörlerin riskini artırıp artırmadığı henüz saptanmamıştır.

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.

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. Gebelikte kullanımından elde edilen sınırlı sayıdaki veri hiçbir malformatif ya da feto/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir. 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 (Bkz. Bölüm 4.1).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

OVİTRELLE kullanımının araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bir etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Değişik dozlarda OVİTRELLE ile yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, OVİTRELLE'in doza bağlantılı olarak OHSS'nin OVİTRELLE ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. OHSS OVİTRELLE ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 4'ünde gözlenmiştir. Ciddi ovaryen hiperstimülasyon sendromu % 0.5'den az hastada bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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: Döküntü, anafilaktik reaksiyonlar ve şok dahil hafif ila şiddetli hipersensitivite reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar:

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

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Abdominal ağrı, abdominal şişkinlik, kusma, bulantı

Yaygın olmayan: Abdominal rahatsızlık, diyare

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın: Hafif ila orta şiddette OHSS

Yaygın olmayan: Şiddetli OHSS

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

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 (TUFAM)'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 OHSS'na 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. Koriyonik 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 teknolojilerinde 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 YÜT 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 güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler, yinelenen doz toksisitesi ve genotoksisitenin konvansiyonel güvenlik 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, 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20
Ataşehir/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