

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Овитрель, 250 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: хориогонадотропин альфа*.

0,5 мл раствора (один заполненный шприц) содержит 250 мкг (6500 МЕ) хориогонадотропина альфа.

*р-хГЧ, вырабатывается в клетках яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или светло-желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Овитрель применяется у женщин в возрасте от 18 лет и старше по показаниям:

- В протоколе индукции множественного созревания фолликулов для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), с целью индукции финального созревания фолликулов и лютеинизации после стимуляции препаратами гонадотропинов;
- При ановуляторном или олигоовуляторном бесплодии для индукции овуляции и лютеинизации в конце стимуляции роста фолликулов.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Каждый шприц предназначен только для однократного использования.

Лечение следует проводить только под руководством врача, имеющего опыт в лечении бесплодия.

В протоколе индукции множественного созревания фолликулов для ВРТ, в том числе для ЭКО, с целью индукции финального созревания фолликулов и лютеинизации после стимуляции препаратами гонадотропинов:

Препарат Овитрель в дозе 250 мкг (содержимое 1 шприца) вводится однократно через 24–48 часов после последнего введения препарата фолликулостимулирующего гормона или менотропина и достижения оптимального уровня развития фолликула.

При ановуляторном или олигоовуляторном бесплодии для индукции овуляции и лютеинизации в конце стимуляции роста фолликулов:

Препарат Овитрель в дозе 250 мкг (содержимое 1 шприца) вводится однократно через 24–48 часов после достижения оптимального уровня развития фолликула. Рекомендуются половой контакт в день введения препарата Овитрель и на следующий день.

Особые группы пациентов

Пациентки с нарушением функции почек или печени

Безопасность и эффективность препарата Овитрель у пациенток с нарушениями функции почек или печени не установлены.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Овитрель у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат Овитрель вводится подкожно.

Инструкции по введению лекарственного препарата представлены в разделе 6.6. Необходимо соблюдать меры предосторожности перед использованием или введением препарата (см. раздел 6.6.).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к хориогонадотропину альфа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- опухоли гипоталамуса или гипофиза;
- объемные новообразования яичника или кисты, не связанные с поликистозом яичников;
- вагинальные кровотечения неясной этиологии;
- рак яичника, матки или молочной железы;
- тромбоэмболические осложнения в активной фазе;
- беременность и период грудного вскармливания.

Препарат Овитрель не следует применять при следующих состояниях, когда эффективного ответа достичь не удастся:

- первичная овариальная недостаточность;
- врожденные пороки развития половых органов;
- фибромиома матки, несовместимая с беременностью;
- постменопауза.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных средств, следует четко записать название и номер серии вводимого препарата.

Общие рекомендации

Перед началом терапии необходимо установить причины бесплодия у пациентки и ее партнера и оценить предполагаемые факторы риска при наступлении беременности. В частности, следует учитывать наличие гипотиреоза, адренкортикальной недостаточности, гиперпролактинемии, опухолей гипофиза и гипоталамуса и применяемые специфические методы терапии.

Отсутствует опыт клинического применения хориогонадотропина альфа при лечении других состояний (например, недостаточности желтого тела или мужских заболеваний); в связи с чем препарат Овитрель не показан к применению при таких состояниях.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

Некоторое увеличение яичников является ожидаемым эффектом контролируемой стимуляции яичников. Чаще СГЯ наблюдается у женщин с поликистозом яичников и обычно проходит при отсутствии лечения.

В отличие от неосложненных объемных новообразований яичника, СГЯ представляет собой состояние, которое может характеризоваться постепенным повышением степени тяжести. СГЯ отличается выраженным увеличением размера яичников, высокой концентрацией половых гормонов, увеличением сосудистой проницаемости, приводящей к накоплению жидкости в брюшной, плевральной полостях и, реже, в перикардиальной полости.

Легкая форма СГЯ сопровождается болью и дискомфортом в области живота, вздутием живота, а также увеличением яичников. При СГЯ средней тяжести могут дополнительно отмечаться тошнота, рвота, асцит по результатам ультразвукового исследования и более заметное увеличение яичников.

При тяжелой форме СГЯ наблюдаются следующие симптомы: значительное увеличение яичников, одышка, олигурия, увеличение массы тела.

При клинической оценке могут быть выявлены такие признаки, как гиповолемия, гемоконцентрация, нарушение электролитного баланса, асцит, плевральный выпот, острый респираторный дистресс-синдром.

В редких случаях тяжелый СГЯ может осложниться перекрутом яичника или тромбоэмболическими нарушениями, такими как тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт или инфаркт миокарда.

Независимые факторы риска развития СГЯ включают: молодой возраст, низкую массу тела, поликистоз яичников, высокую концентрацию экзогенных гонадотропинов, высокие абсолютные или быстро возрастающие концентрации эстрадиола в плазме крови, а также предыдущие эпизоды СГЯ, большое количество развивающихся овариальных фолликулов и большое количество ооцитов, извлекаемых в циклах ВРТ.

Соблюдение рекомендованной дозировки препарата Овитрель и схемы лечения позволяет минимизировать риск развития СГЯ. Для ранней идентификации факторов риска рекомендуется мониторинг циклов стимуляции при помощи ультразвукового исследования, а также определение концентрации эстрадиола.

Существующие данные позволяют предположить, что хорионический гонадотропин (чХГ) играет ключевую роль в возникновении СГЯ, и что патология может ухудшаться и принимать затяжной характер при наступлении беременности. Поэтому при развитии признаков СГЯ следует отменить введение чХГ, а пациентке следует воздержаться от половых контактов либо использовать барьерные методы контрацепции не менее 4 дней.

Поскольку СГЯ может быстро прогрессировать (в течение 24 часов), либо в течение нескольких дней приводить к тяжелому состоянию, необходимо наблюдать за пациентками, как минимум в течение 2 недель после введения хориогонадотропина альфа.

СГЯ легкой или средней степени тяжести проходит спонтанно. При развитии тяжелой формы СГЯ терапия гонадотропинами должна быть прекращена, а пациентку следует госпитализировать и назначить соответствующую терапию.

Многоплодная беременность

По сравнению с естественным оплодотворением при проведении стимуляции овуляции

возрастает риск многоплодной беременности. Наиболее частым вариантом при многоплодии является двойня. Многоплодная беременность особенно в случае большого количества эмбрионов, повышает риск неблагоприятного исхода для матери и плода. Для минимизации риска многоплодной беременности необходим тщательный мониторинг овариального ответа.

При ВРТ риск многоплодной беременности связан, главным образом, с количеством перенесенных эмбрионов, их жизнеспособностью и возрастом пациентки.

Невынашивание беременности

Частота невынашивания беременности или самопроизвольных абортов (выкидышей) после индукции овуляции и программ ВРТ выше, чем при естественном зачатии.

Эктопическая беременность

У пациенток с заболеваниями маточных труб в анамнезе повышен риск эктопической беременности. Вероятность эктопической беременности после применения ВРТ выше, чем в общей популяции.

Врожденные аномалии развития

Частота врожденных аномалий после применения программ ВРТ может быть несколько выше, чем при естественной беременности и родах. Тем не менее, неизвестно, связано ли это с особенностью родителей (например, возраст матери, качество спермы) и многоплодной беременностью или же непосредственно с процедурами ВРТ.

Тромбоэмболические осложнения

У пациентов с недавно перенесенными тромбоэмболическими заболеваниями, а также при вероятном риске их возникновения при наличии заболевания в анамнезе или у родственников, применение гонадотропинов может увеличить этот риск или осложнить течение данных заболеваний. Для пациенток данной группы польза от терапии должна быть соотнесена с возможным риском. Следует отметить, что беременность сама по себе, как и СГЯ, несет повышенный риск тромбоэмболических нарушений.

Новообразования органов репродуктивной системы

Имеются сообщения о доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичника и других репродуктивных органов у женщин после многократного проведения курсов лечения бесплодия. В настоящее время связь между терапией гонадотропинами и повышенным риском новообразований при бесплодии не установлена.

Влияние на лабораторные показатели

Введение препарата Овитрель может влиять на результаты иммунологического определения концентрации чХГ в плазме крови и в моче в течение 10 дней и привести к получению ложноположительных результатов при проведении теста на беременность.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в пересчете на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные о взаимодействии с другими лекарственными средствами отсутствуют. Тем не менее, пациентке необходимо информировать врача обо всех лекарственных средствах (в том числе безрецептурных), которые она принимает в настоящее время или недавно принимала.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Овитрель во время беременности противопоказано.

Данные об ограниченном количестве случаев применения препарата в период беременности свидетельствуют об отсутствии повышения рисков врожденных аномалий развития или фетальной/неонатальной токсичности. Исследования репродуктивной токсичности на животных не проводились (см. раздел 5.3.). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Лактация

Применение препарата Овитрель в период грудного вскармливания противопоказано. Сведения о проникновении хориогонадотропина альфа в грудное молоко человека отсутствуют.

Фертильность

Препарат Овитрель показан для лечения бесплодия (см. раздел 4.1.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Овитрель не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При применении лекарственного препарата Овитрель возможно развитие нежелательных реакций. В ходе сравнительных клинических исследований различных доз хориогонадотропина альфа была показана дозозависимость появления таких побочных реакций как СГЯ, тошнота и рвота. СГЯ наблюдался приблизительно у 4% пациенток, получавших препарат Овитрель. Тяжелая форма СГЯ отмечалась менее, чем у 0,5% пациенток.

Резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции при применении хориогонадотропина альфа распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: реакции гиперчувствительности от легкой до тяжелой степени, включая сыпь, анафилактические реакции и шок.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: тромбоз эмболия (связанная и несвязанная с СГЯ).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боль в животе, вздутие живота, тошнота, рвота;

Нечасто: дискомфорт в области живота, диарея.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: СГЯ легкой или средней степени тяжести;

Нечасто: тяжелая форма СГЯ.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: реакции в месте инъекции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, р-н Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Данные о передозировке препаратом отсутствуют. Тем не менее, при передозировке в процессе стимуляции яичников возможно развитие СГЯ (см. раздел 4.4.). Клинически он характеризуется образованием крупных кист яичника с риском их разрыва (перфорации), симптомами асцита и циркуляторными расстройствами.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гонадотропины и другие стимуляторы овуляции; гонадотропины.

Код АТХ: G03GA08.

Механизм действия

Препарат Овитрель содержит хориогонадотропин альфа, который производится при помощи рекомбинантной ДНК технологии. Он имеет ту же аминокислотную последовательность, что и естественный человеческий хорионический гонадотропин. Хорионический гонадотропин связывает трансмембранные рецепторы ЛГ на поверхности клеток теки и гранулезы яичника.

Фармакодинамические эффекты

У женщин препарат вызывает иницирование ооцитарного мейоза, разрыв фолликулов (овуляцию), формирование желтого тела, продукцию прогестерона и эстрадиола желтым телом. У женщин хорионический гонадотропин действует как суррогатный лютеинизирующий гормон, который запускает овуляцию. Препарат Овитрель применяют для запуска окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации после применения лекарственных средств для стимуляции роста фолликулов.

Клиническая эффективность и безопасность

В сравнительных клинических исследованиях введение дозы 250 мкг препарата Овитрель было столь же эффективно, как 5000 МЕ и 10 000 МЕ мочевого чХГ для индукции окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации при вспомогательных репродуктивных технологиях, и так же эффективно, как 5000 МЕ мочевого чХГ для индукции овуляции. До настоящего времени у человека не было установлено признаков выработки антител к препарату Овитрель. Повторное воздействие хориогонадотропин альфа исследовалось только у пациентов мужского пола. Клинические исследования у женщин по показаниям к ВРТ и при ановуляции были ограничены одним циклом лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

После внутривенного введения хориогонадотропин альфа распределяется во внеклеточную жидкость с периодом полураспределения около 4,5 часов. Равновесный объем распределения и общий клиренс составляют 6 л и 0,2 л/ч соответственно.

При подкожном введении хориогонадотропина альфа абсолютная биодоступность составляет приблизительно 40%, конечный период полувыведения – около 30 часов.

Биотрансформация и элиминация

Метаболизм и выведение хориогонадотропина альфа аналогичны эндогенному хорионическому гонадотропину.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека, основываясь на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности введения повторных доз и генотоксичности. Исследования канцерогенного потенциала не проводились. Это оправдано, учитывая белковую природу действующего вещества и отрицательный результат испытаний на генотоксичность.

Исследования влияния на репродуктивные функции животных не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Метионин

Полоксамер 188

Фосфорная кислота

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре 2–8 °С в оригинальной упаковке. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте. В пределах срока годности препарат может храниться вне холодильника при температуре не выше 25 °С в течение 30 дней. Если по истечении 30 дней такого хранения препарат не был использован, он должен быть уничтожен.

6.5. Характер и содержание упаковки

0,5 мл раствора, содержащего 250 мкг (6500 МЕ) хориогонадотропина альфа, в бесцветном стеклянном шприце с иглой для инъекций, закрытой защитным колпачком с резиновой прокладкой.

1 шприц упакован в пластиковый контейнер, помещенный в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Рекомендации по самостоятельному введению препарата Овитрель

Самостоятельное введение возможно только пациентками, прошедшими соответствующее обучение и имеющими возможность обратиться за советом к врачу-специалисту.

При самостоятельном введении пациентке следует внимательно прочитать и строго следовать нижеприведенной инструкции по введению препарата:

Перед введением:

1. Вымойте руки. Важно, чтобы Ваши руки и предметы, которые Вы используете, были чистыми.
2. Подготовьте чистую поверхность и разложите на ней все, что нужно для инъекции:
 - два тампона, смоченных спиртом (к упаковке не прилагаются);
 - один шприц с препаратом.

Введение инъекции

Сразу же проведите инъекцию.

Выберите место для инъекции в соответствии с рекомендациями Вашего лечащего врача или медсестры (живот, передняя часть бедра). Протрите выбранный участок тампоном, смоченным спиртом. Сильно стяните кожу пальцами и коротким энергичным движением направьте иглу под углом 45–90° в кожную складку. Проводите подкожную инъекцию, как Вас учили. Избегайте попадания препарата непосредственно в вену. Вводите раствор, осторожно нажимая на поршень. Используйте столько времени, сколько Вам нужно для того, чтобы ввести весь объем раствора. Сразу же после инъекции выньте иглу и протрите круговыми движениями кожу в месте инъекции тампоном, смоченным спиртом.

Сразу после инъекции поместите использованный шприц в контейнер для хранения острых предметов. Весь неиспользованный раствор должен быть уничтожен. Получите у своего врача или медсестры инструкции по утилизации шприца.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, Москва, ул. Валовая, д. 35

Телефон: +7 495 937 33 04

Факс: +7-495-937-33-05

Адрес электронной почты: safety@merck.ru или drug.safety.russia@merckgroup.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, Москва, ул. Валовая, д. 35

Телефон: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

Адрес электронной почты: safety@merck.ru или drug.safety.russia@merckgroup.com

Республика Армения

Представительство (филиал) компании «Сона-Фарм» в Грузии

0186, Тбилиси, ул. Петра Кавтарадзе, 146

Телефон: +995 32 225 202

Адрес электронной почты: safety@sona-pharm.com

Республика Беларусь

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан» (Республика Казахстан) в Республике Беларусь

220140, г. Минск, ул. Притыцкого, 79-8, офис №10

Телефон: +375 (17) 336 77 89

Адрес электронной почты: safety@sona-pharm.com

Республика Казахстан

Товарищество с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан»

050000, г. Алматы, пр. Сейфуллина, 502, офис №709

Телефон: +7 (727) 250 71 74

Адрес электронной почты: safety@sona-pharm.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004594)-(РГ-RU)

ЛП-№(004594)-(ГП-AM)

ЛП-№(004594)-(ГП-BY)

ЛП-№(004594)-(ГП-KZ)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

По рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Овитрель доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://eec.eaeunion.org/>.