Ovitrelle

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ovitrelle 250 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 250 microgram chorion gonadotropine-alfa* (komt overeen met ongeveer 6.500 I.E.).
* De productie van recombinant humaan chorion gonadotropine, r-hCG geschiedt door de toepassing van recombinant-DNA-technieken in cellen in het ovarium van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.
De pH-waarde van de oplossing is 7,0 ± 0,3, de osmolaliteit 250-400 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ovitrelle is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Volwassen vrouwen die superovulatie ondergaan in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken (ART) zoals in-vitrofertilisatie (IVF): Ovitrelle wordt toegediend om de laatste fase van de folliculaire rijping en luteïnisatie te induceren na stimulering van folliculaire groei.
- Anovulatoire of oligo-ovulatoire volwassen vrouwen: Ovitrelle wordt toegediend om ovulatie en luteïnisatie bij anovulatoire of oligo-ovulatoire vrouwen te induceren na stimulering van folliculaire groei.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Ovitrelle dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsproblemen.

Dosering

De maximale dosis is 250 microgram. Het volgende doseringsschema dient te worden gebruikt:

- Vrouwen die superovulatie ondergaan in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken (ART) zoals in-vitrofertilisatie (IVF):

Eén voorgevulde pen Ovitrelle (250 microgram) wordt toegediend 24 tot 48 uur na de laatste toediening van een follikelstimulerend hormoonpreparaat (FSH-preparaat) of een humaan menopauzaal gonadotropinepreparaat (hMG-preparaat), d.w.z. wanneer optimale stimulatie van de folliculaire groei is bereikt.

- Anovulatoire of oligo-ovulatoire vrouwen:

Eén voorgevulde pen Ovitrelle (250 microgram) wordt toegediend 24 tot 48 uur nadat optimale stimulatie van de folliculaire groei is bereikt. De patiënte wordt geadviseerd gemeenschap te hebben op de dag van de Ovitrelle injectie en op de dag erna.

Speciale populaties

Nier- of leverfunctiestoornis
De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Ovitrelle bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Ovitrelle bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik. Zelftoediening van Ovitrelle dient alleen gedaan te worden door patiënten die goed getraind zijn en die de mogelijkheid hebben advies te vragen aan experts.
Ovitrelle is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voor instructies over de toediening met de voorgevulde pen, zie rubriek 6.6 en de ‘Gebruiksaanwijzing’ die met de doos wordt meegeleverd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tumoren van de hypothalamus of hypofyse
- Vergroting van de ovaria of cyste die geen verband houdt met het polycysteus ovariumsyndroom
- Gynaecologische bloedingen van onbekende oorzaak
- Ovarium-, uterus- of mammacarcinoom
- Actieve trombo-embolische aandoeningen

Ovitrelle mag niet worden gebruikt bij aandoeningen wanneer geen werkzame respons kan worden verkregen, zoals

- primair ovariumfalen
- misvorming van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken
- baarmoedermyomen die zwangerschap onmogelijk maken
- postmenopauzale vrouwen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Voorafgaand aan de behandeling moet de infertiliteit van de partners eenduidig vastgesteld zijn en moeten mogelijke contra-indicaties voor zwangerschap zijn onderzocht. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en hypofyse- of hypothalamustumoren en indien nodig adequaat behandeld te worden.

Er is met Ovitrelle geen klinische ervaring opgedaan bij de behandeling van andere aandoeningen (zoals corpusluteuminsufficiëntie of mannelijke aandoeningen). Daarom is het gebruik van Ovitrelle bij deze aandoeningen niet geïndiceerd.

Ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van vergroting van de ovaria is een voorzien effect van gecontroleerde ovariumstimulatie. Dit wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus ovariumsyndroom en verdwijnt normaal gesproken zonder behandeling.

In tegenstelling tot ongecompliceerde vergroting van de ovaria is OHSS een aandoening die zich met een toenemende mate van ernst kan manifesteren. Het syndroom omvat een duidelijke vergroting van de ovaria, hoge serumspiegels van geslachtssteroïden en een toename van de vasculaire permeabiliteit, die kan resulteren in vochtophoping in de peritoneale, pleurale en, zelden, in de pericardiale holten.

Een milde vorm van OHSS kan buikpijn, ongemak en opgeblazen gevoel in de buik, en vergrote ovaria veroorzaken. Matige OHSS kan daarnaast misselijkheid, braken, echografische aanwijzingen voor ascites of duidelijke vergroting van de ovaria veroorzaken.

Ernstige OHSS kan verder nog klachten geven als sterke vergroting van de ovaria, gewichtstoename, dyspneu of oligurie. Klinische tests kunnen aanwijzingen geven voor hypovolemie, hemoconcentratie, verstoring van de elektrolytenbalans, ascites, pleura-effusie of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS worden gecompliceerd door ovariumtorsie of trombo-embolische voorvallen, zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn jonge leeftijd, ‘lean body mass’, polycysteus ovariumsyndroom, hogere doses exogene gonadotropinen, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol en eerdere episoden van OHSS, een groot aantal ontwikkelende ovariumfollikels en een groot aantal oöcyten, verkregen in de cycli van ART.

Het risico van ovariële hyperstimulatie kan worden geminimaliseerd door de aanbevolen dosering van Ovitrelle en het toedieningsschema aan te houden. Monitoring van de stimulatiecycli aan de hand van echografie en oestradiolmetingen worden aanbevolen om risicofactoren vroegtijdig te identificeren.

Er zijn aanwijzingen dat hCG een belangrijke rol speelt bij het induceren van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn en langer aanhoudt als er een zwangerschap optreedt. Om die reden wordt geadviseerd, zodra er tekenen van ovariële hyperstimulatie optreden, geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of anders barrière-contraceptiemethoden toe te passen.

Aangezien OHSS snel (binnen 24 uur) of binnen enkele dagen kan verergeren tot een ernstig medisch voorval, moeten patiënten gedurende minimaal twee weken na toediening van hCG worden gevolgd.

Een mild of matig OHSS geneest meestal spontaan. In het geval van een ernstig OHSS wordt geadviseerd de gonadotropinebehandeling te stoppen en de patiënte in het ziekenhuis op te nemen voor een passende behandeling.

Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast, treden meerlingzwangerschap en -geboorten vaker op dan bij vrouwen die op natuurlijke wijze zwanger zijn geworden. De meerderheid van de meerlingbevruchtingen betreft tweelingen. Meerlingzwangerschappen, met name van meer dan twee, gaan gepaard met een verhoogd risico van een ongunstige maternale en perinatale uitkomst.

Om het risico van meerlingzwangerschap van meer dan twee zo klein mogelijk te houden, wordt zorgvuldige controle van de ovariële respons aanbevolen. Bij patiënten die procedures voor ART ondergaan, hangt het risico van meerlingzwangerschappen voornamelijk samen met het aantal en de kwaliteit van de teruggeplaatste embryo’s en de leeftijd van de patiënte.

Zwangerschapsverlies

De incidentie van zwangerschapsverlies door een miskraam of abortus is groter bij patiënten die stimulatie van de follikelgroei ondergaan in het kader van ovulatie-inductie of ART, dan bij vrouwen die op natuurlijke wijze zwanger zijn geworden.

Buitenbaarmoederlijke zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van eileideraandoening hebben een verhoogd risico van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap, zowel bij spontane conceptie als bij fertiliteitbehandelingen. De prevalentie van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap na ART wordt gerapporteerd als hoger dan in de algemene populatie.

Aangeboren misvormingen

De prevalentie van aangeboren misvormingen na ART kan iets hoger zijn dan na een spontane bevruchting. Men denkt dat dit het gevolg is van verschillen in kenmerken bij de ouders (bv. leeftijd van de vrouw, kenmerken van het sperma) en de hogere incidentie van meerlingzwangerschappen.

Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met een recente trombo-embolische ziekte of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen,

bijvoorbeeld in de persoonlijke of familiale ziektegeschiedenis, kan door behandeling met gonadotropinen het risico vergroten dat dergelijke voorvallen verergeren of ontstaan. Bij deze vrouwen moeten de voordelen van toediening van gonadotropine worden afgewogen tegen de risico's. Het moet echter worden opgemerkt dat de zwangerschap en OHSS ook een verhoogd risico op trombo-embolische effecten.

Neoplasma's van het voortplantingsstelsel

Er zijn meldingen gedaan van neoplasma's van ovaria en andere voortplantingsorganen, zowel benigne als maligne, bij vrouwen die meerdere behandelschema's hebben ondergaan voor infertiliteit. Het is nog niet vastgesteld of de behandeling met gonadotropinen het risico van deze tumoren bij infertiele vrouwen verhoogt.

Beïnvloeding van tests in serum of urine

Ovitrelle kan tot tien dagen na toediening de immunologische bepaling van hCG in serum of urine verstoren en zo mogelijk tot een vals positieve zwangerschapstest leiden.
Patiënten moeten hiervan op de hoogte zijn.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met Ovitrelle en andere geneesmiddelen, echter zijn er geen klinisch relevante geneesmiddelinteracties gerapporteerd tijdens hCG behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Ovitrelle tijdens de zwangerschap. Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen duiden niet op verhoogde risico's op misvorming of foetale/neonatale toxiciteit. Reproductieonderzoeken bij dieren die met chorion gonadotropine-alfa werden behandeld zijn niet uitgevoerd (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Ovitrelle is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van chorion gonadotropine-alfa in moedermelk.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van Ovitrelle is geïndiceerd bij infertiliteit (zie rubriek 4.1).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ovitrelle heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In vergelijkende onderzoeken met verschillende doseringen Ovitrelle werd OHSS in verband gebracht met Ovitrelle op een dosisgerelateerde wijze. OHSS werd bij ongeveer 4% van de met Ovitrelle behandelde patiënten gezien. Ernstig OHSS werd bij minder dan 0,5% van de patiënten gezien (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen

Voor de hieronder gebruikte frequentieterminologie gelden de volgende definities: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: lichte tot ernstige overgevoeligheidsreacties inclusief huiduitslag, anafylactische reacties en shock

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: hoofdpijn

Bloedvataandoeningen
Zeer zelden: trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: buikpijn, opgezette buik, misselijkheid, braken
Soms: buikklachten, diarree

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Vaak: lichte of matig-ernstige OHSS
Soms: ernstige OHSS

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: reacties op de injectieplaats.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL
Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de
Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering Ovitrelle zijn niet bekend. Desalniettemin bestaat de mogelijkheid dat het OHSS kan ontstaan door een overdosering Ovitrelle (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulatoren van het genitale systeem, gonadotropinen, ATC-code: G03GA08

Werkingsmechanisme

Ovitrelle is een geneesmiddel met chorion gonadotropine geproduceerd met behulp van recombinant DNA technieken. Het product heeft dezelfde aminozuurvolgorde als uit urine verkregen hCG. Chorion gonadotropine bindt aan de ovariële theca- (en granulosa-)cellen aan een transmembraanreceptor die gedeeld wordt met het luteïniserend hormoon, de LH/CG receptor.

Farmacodynamische effecten

De belangrijkste farmacodynamische activiteit bij vrouwen is het hervatten van de meiose van de oöcyt, het openbreken van de follikel (ovulatie), vorming van het corpus luteum en productie van progesteron en oestradiol door het corpus luteum.

Bij vrouwen werkt chorion gonadotropine als een surrogaat luteïniserend-hormoon-piek die de ovulatie veroorzaakt.

Ovitrelle wordt gebruikt om de laatste fase van de follikelrijping en vroege luteïnisatie te bewerkstelligen na het gebruik van geneesmiddelproducten voor de stimulatie van de follikelgroei.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In vergelijkend klinisch onderzoek was toediening van 250 microgram Ovitrelle even effectief als 5.000 I.E. en 10.000 I.E. uit urine verkregen hCG voor de inductie van de laatste fase van de follikelrijping en vroege luteïnisatie bij kunstmatige voortplantingstechnieken, en even werkzaam als 5.000 I.E. uit urine verkregen hCG bij ovulatie-inductie.

Tot op heden zijn er geen aanwijzingen voor de vorming van antilichamen bij de mens door Ovitrelle.
Herhaalde blootstelling aan Ovitrelle is alleen bij mannelijke patiënten onderzocht. Klinisch onderzoek bij vrouwen bij de indicatie ART en anovulatie is beperkt tot één behandelingscyclus.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt chorion gonadotropine-alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een distributie-halfwaardetijd van ongeveer 4,5 uur. Het *steady-state* verdelingsvolume en de totale lichaamsklaring zijn respectievelijk 6 l en 0,2 l/uur. Er zijn geen aanwijzingen dat chorion gonadotropine-alfa op een andere wijze dan endogeen hCG wordt gemetaboliseerd en uitgescheiden.

Na subcutane toediening wordt chorion gonadotropine-alfa uitgescheiden uit het lichaam met een uiteindelijke halfwaardetijd van ± 30 uur, en is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 40%.

Een vergelijkende studie tussen de gevriesdroogde formulering en de vloeibare formulering heeft bio-equivalentie aangetoond tussen de twee formuleringen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Studies naar carcinogeen potentieel werden niet uitgevoerd. Dit is verantwoord, aangezien de werkzame stof een eiwit is en de resultaten van de genotoxiciteitsonderzoeken negatief waren.

Er werden geen reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Methionine
Dinatriumfosfaat dihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat
Poloxamer 188
Fosforzuur (voor aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na openen moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patroon van 3 ml (type I glas, met een bromobutyl rubberen plunjerstop en een aluminium krimpdop met bromobutyl rubber) vooraf gemonteerd in een voorgevulde pen. Elke voorgevulde pen bevat 0,5 ml oplossing voor injectie.
Verpakking met 1 voorgevulde pen en 2 injectienaalden (één reserve).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie de 'Gebruiksaanwijzing' die met de doos wordt meegeleverd.

Alleen een heldere oplossing zonder deeltjes moet worden gebruikt. Gebruik elke naald en pen slechts eenmaal.

Zelftoediening van Ovitrelle dient alleen gedaan te worden door patiënten die goed getraind zijn en die de mogelijkheid hebben advies te vragen aan experts.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/165/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 februari 2001
Datum van laatste verlenging: 02 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.