

תאריך: 06/04/2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: Ovitrelle 250 mcg (132 74 31099 00)

שם בעל הרישום: מרק סרונו בע"מ

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה	<p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול: עליך ועל בן זוגך לתהליך הפרייון לעבור הערכה לפני התחלת הטיפול.</p> <p>אזהרות: הטיפול באובטריל עלול להגדיל את הסיכון לפתח תופעה בשם Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) (ראי בסעיף תופעות לוואי). זוהי תגובת יתר לטיפול, ולהתפתחותם של עודף זקיקים. התסמין הנפוץ ביותר הינו כאב בטן.</p> <p>במקרה של כאב בטן משמעותי או אי נוחות, אל תזריקי את התרופה, יש לפנות מיד לרופא או לאחות ולהיוועץ עימם לגבי הטיפול. יש להימנע מקיום יחסי מין במהלך 4 ימים או להשתמש באמצעי מניעה חסימתיים.</p> <p>בהשוואה למצב הטבעי, תדירות הריונות רב עובריים גבוהה יותר במטופלות המקבלות טיפולי פוריות, לרוב זו לידת תאומים. בטכניקת רבייה כגון, הפרייה חוץ גופית, מספר התינוקות הינו יחסי למספר העוברים המוחדרים.</p> <p>הסיכון לגירוי יתר של השחלות (OHSS) ולהריונות רב עובריים, פוחת אם משתמשים במנה הרגילה של אוביטרל תוך כדי ניטור מחזור הטיפול (כגון: בדיקות דם לרמות אסטרדיול ואולטרסאונד).</p>	<ul style="list-style-type: none"> עליך ועל בן זוגך לתהליך הפרייון לעבור הערכה על ידי רופא המנוסה בבעיות פוריות לפני התחלת הטיפול. תסמונת גירוי-יתר שחלתי (Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS) הטיפול באוביטרל עלול להגדיל את הסיכון לפתח OHSS. זה קורה כאשר הזקיקים מתפתחים יותר מידי והופכים לציסטות גדולות. אם את סובלת מכאב בבטן התחתונה, עולה במשקל במהירות, את סובלת מהקאות או בחילות, או אם יש לך קשיי נשימה, אל תזריקי לעצמך את התרופה, לפני מיד לרופא (ראי סעיף 4 "תופעות לוואי"). אם את מפתחת OHSS, ייתכן והרופא יאמר לך להימנע מקיום יחסי מין או להשתמש באמצעי מניעה חסימתיים במשך 4 ימים לפחות. הסיכון ל- OHSS פוחת אם משתמשים במנה הרגילה של אוביטרל, ואם את תחת מעקב צמוד במשך כל מחזור הטיפול (כגון: בדיקות דם לרמות אסטרדיול ואולטרסאונד). הריון מרובה עוברים ו/או מומים מולדים כאשר משתמשים באוביטרל, ישנו סיכוי גבוה יותר להריון עם יותר מעובר אחד (הריון מרובה עוברים, בדר"כ תאומים). כאשר עוברים טיפולי פוריות, הסיכון להריון מרובה עוברים קשור למספר הביציות המופרות או העוברים המוחדרים. הריון מרובה עוברים ומאפיינים ספציפיים של זוגות עם בעיות פוריות (כגון גיל) עשויים להיות קשורים גם לעלייה בסיכון למומים מולדים. הסיכון להריון מרובה עוברים פוחת אם משתמשים במנה הרגילה של אוביטרל, ואם את תחת מעקב צמוד במשך כל מחזור הטיפול (כגון: בדיקות דם לרמות אסטרדיול ואולטרסאונד). הריון חוץ רחמי (הריון אקטופי) הריון מחוץ לרחם (הריון אקטופי) עשוי להתרחש בנשים עם נזק בחצוצרות (צינור

<p>אשר מוביל את הביצית מהשחלה לרחם). לכן, הרופא שלך צריך לבצע בדיקת אולטרסאונד מוקדמת לשלול אפשרות להריון חוץ רחמי.</p> <ul style="list-style-type: none"> • הפלה טבעית ישנה סבירות גבוהה יותר לעבור הפלה טבעית בנשים אשר עוברות טיפולי הפרייה או גירוי שחלות ליצרית ביציות, לעומת אישה ממוצעת. • בעיות בקרישת דם (אירוע תרומבואמבולי) אם היה לך בעבר או לאחרונה קרישי דם ברגליים או בריאות או התקף לב או שבץ, או שאחד מאלו התרחשו במשפחתך, את עלולה להיות בסיכון גבוה יותר להתרחשות בעיות אלו או להחמרתן עם הטיפול באוביטרל. • בדיקת הריון אם את עושה בדיקת הריון (דם או שתן) לאחר השימוש באוביטרל, ועד ל- 10 ימים לאחר מכן, ייתכן שתקבלי תוצאה חיובית כוזבת. אם אינך בטוחה, פני לרופא. 		
<p>... יש להפסיק את השימוש ולפנות לרופא מיד אם את מבחינה באחת מתופעות הלואי החמורות הבאות – ייתכן ותצטרכי טיפול רפואי דחוף:</p> <ul style="list-style-type: none"> • תגובות אלרגיות כגון: דופק מהיר או לא סדיר, נפיחות של הלשון והגרונ, התעטשות, צפצופים בנשימה, או קושי חמור בנשימה הינן תופעות נדירות מאוד (מופיעות בפחות ממשתמשת אחת מתוך 10,000). • כאב בבטן התחתונה יחד עם בחילה או הקאות עשויים להיות תסמינים של תסמונת גירוי יתר שחלתי (OHSS). זה עלול להצביע על תגובת יתר של השחלות לטיפול והתפתחות ציסטות שחלתיות גדולות (ראי גם סעיף 2 "תסמונת גירוי- יתר שחלתי"). תופעה זו הינה שכיחה (מופיעה ב- 10-1 משתמשות מתוך 100). • תסמונת גירוי-יתר שחלתי עלולה להפוך לחמורה עם שחלות מוגדלות באופן ניכר, ירידה בתפוקת השתן, עלייה במשקל, קשיי נשימה וצבירת נוזלים אפשרית בבטן או בחזה. תועות אלו אינן שכיחות (מופיעות ב- 10-1 משתמשות מתוך 1,000). • סיבוכים חמורים של קרישי דם (אירועים תרומבואמבוליים) ללא תלות ב- OHSS עלולים להתרחש לעיתים נדירות מאד. זה עלול לגרום לכאבים בחזה, קוצר נשימה, שבץ או התקף לב (ראי גם סעיף 2 "בעיות בקרישת דם"). <p>...</p>	<p>... תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת: תופעות ראשוניות של גירוי יתר בשחלות מאופיינות בכאבים בבטן התחתונה, לעיתים מלווים בבחילה, הקאה ועליה במשקל וכמו כן, מאופיינים בציסטות שחלתיות גדולות. במידה והתופעות שהוזכרו מתרחשות, פני מיד לרופא לצורך בדיקה רפואית.</p> <p>...</p>	<p>תופעות לוואי</p>

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 06/04/2016

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא
 (מעודכן 05.2013)

תאריך: 06/04/2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: Ovitrelle 250 mcg (132 74 31099 00)

שם בעל הרישום: מרק סרונו בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

החמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>Treatment with Ovitrelle should be performed under the supervision of a physician experienced in the treatment of fertility problems.</p> <p><u>Posology</u> The maximum dose is 250 micrograms. The following dose regimen should be used:</p> <ul style="list-style-type: none"> Women undergoing superovulation prior to assisted reproductive techniques such as in vitro fertilisation (IVF): One pre-filled syringe of Ovitrelle (250 micrograms) is administered 24 to 48 hours after the last administration of a follicle stimulation hormone (FSH) or human menopausal gonadotropin (hMG) preparation, i.e. when optimal stimulation of follicular growth is achieved. Anovulatory or oligoovulatory women: One pre-filled syringe of Ovitrelle (250 micrograms) is administered 24 to 48 hours after optimal stimulation of follicular growth is achieved. The patient is recommended to have coitus on the day of, and the day after, Ovitrelle injection. <p><u>Special populations</u> <i>Renal or hepatic impairment</i> Safety, efficacy and pharmacokinetics of Ovitrelle in patients with renal or hepatic impairment have not been established.</p>	<p>Ovitrelle is intended for subcutaneous administration.</p> <p>Treatment with Ovitrelle should be performed under the supervision of a physician experienced in the treatment of fertility problems.</p> <p>The following dosing regimen should be used:</p> <p><i>Women undergoing superovulation prior to assisted reproductive techniques such as in vitro fertilisation (IVF):</i> One pre-filled syringe of Ovitrelle (250 micrograms) is administered 24 to 48 hours after the last administration of an FSH- or hMG preparation, i.e. when optimal stimulation of follicular growth is achieved.</p> <p><i>Anovulatory or oligo-ovulatory women:</i> One pre-filled syringe of Ovitrelle (250 micrograms) is administered 24 to 48 hours after optimal stimulation of follicular growth is achieved. The patient is recommended to have coitus on the day of, and the day after, Ovitrelle injection.</p>	<p>Posology and method of administration</p>

Paediatric population

There is no relevant use of Ovitrelle in the paediatric population.

Method of administration

For subcutaneous use. Self administration of Ovitrelle should only be performed by patients who are adequately trained and have access to expert advice. Ovitrelle is for single use only.

Before starting treatment, the couple's infertility should be assessed as appropriate and putative contraindications for pregnancy evaluated. In particular, patients should be evaluated for hypothyroidism, adrenocortical deficiency, hyperprolactinemia and pituitary or hypothalamic tumours, and appropriate specific treatment given.

There is no clinical experience with Ovitrelle in the treatment of other conditions (such as corpus luteum insufficiency or male conditions) therefore Ovitrelle is not indicated in these conditions.

Special precautions should be taken before administering Ovitrelle to patients with clinically significant systemic disease where pregnancy could lead to a worsening of the condition.

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

Patients undergoing ovarian stimulation are at an increased risk of developing OHSS due to multiple follicular development.

Ovarian hyperstimulation syndrome may become a serious medical event characterised by large ovarian cysts, which are prone to rupture, weight gain, dyspnea, oliguria or the presence of ascites within a clinical picture of circulatory dysfunction. Severe OHSS could be complicated in rare cases by haemoperitoneum, acute pulmonary distress, ovarian torsion, and thromboembolism. To minimise the risk of OHSS,

To date, there is no clinical experience with Ovitrelle in other indications commonly treated with urine derived human chorionic gonadotropin.

Before starting treatment, the couple's infertility should be assessed as appropriate and putative contraindications for pregnancy evaluated. In particular, patients should be evaluated for hypothyroidism, adrenocortical deficiency, hyperprolactinemia and pituitary or hypothalamic tumours, and appropriate specific treatment given.

Special precautions should be taken before administering Ovitrelle to patients with clinically significant systemic disease where pregnancy could lead to a worsening of the condition.

Patients undergoing ovarian stimulation are at an increased risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) due to multiple follicular development.

Ovarian hyperstimulation syndrome may become a serious medical event characterised by large ovarian cysts, which are prone to rupture and the presence of ascites within a clinical picture of circulatory dysfunction. Ovarian hyperstimulation syndrome due to excessive ovarian response can be avoided by withholding hCG administration. Patients should be advised to refrain from coitus or use barrier methods for at least 4 days.

Special warnings and precautions for use

ultrasonographic assessments of follicular development and/or determination of serum estradiol levels should be performed prior to treatment and at regular intervals during treatment. In anovulation, the risk of OHSS is increased by a serum estradiol level > 1500 pg/mL (5400 pmol/L) and more than 3 follicles of 14 mm or more in diameter. In assisted reproductive techniques, there is an increased risk of OHSS with a serum estradiol > 3,000 pg/mL (11,000 pmol/L) and 18 or more follicles of 11 mm or more in diameter.

OHSS due to excessive ovarian response can be avoided by withholding hCG administration. Therefore, if signs of ovarian hyperstimulation occur such as serum estradiol level > 5,500 pg/mL (20,000 pmol/L) and/or when there are 30 or more follicles in total, it is recommended to withhold hCG administration and the patients should be advised to refrain from coitus or use barrier contraceptive methods for at least 4 days.

Multiple pregnancy

In patients undergoing induction of ovulation, the incidence of multiple pregnancy and births (mostly twins) is increased compared with natural conception. The risk of multiple pregnancy following assisted reproductive technologies is related to the number of embryos replaced.

Adherence to recommended Ovitrelle dose, regimen of administration and careful monitoring of therapy will minimise the incidence of OHSS and multiple pregnancy.

Miscarriage

The rate of miscarriage, in both anovulatory patients and women undergoing assisted reproductive techniques, is higher than that found in the normal population but

Careful monitoring of estradiol levels and ovarian response, based on ultrasound is recommended prior to and during stimulation therapy, for all patients.

The risk of multiple pregnancy following assisted reproductive technologies is related to the number of embryos replaced. In patients undergoing induction of ovulation, the incidence of multiple pregnancies and births (mostly twins) is increased compared with natural conception.

To minimise the risk of OHSS and of multiple pregnancy, ultrasound scans as well as estradiol measurements are recommended. In anovulation, the risk of OHSS is increased by a serum estradiol level > 1500 pg/ml (5400 pmol/l) and more than 3 follicles of 14 mm or more in diameter. In assisted reproductive techniques, there is an increased risk of OHSS with a serum estradiol > 3000 pg/ml (11000 pmol/l) and 20 or more follicles of 12 mm or more in diameter. When the estradiol level is > 5500 pg/ml (20000 pmol/l) and when there are 40 or more follicles in total, it may be necessary to withhold hCG administration.

Severe ovarian hyperstimulation syndrome could be complicated in rare cases by haemoperitoneum, acute pulmonary distress, ovarian torsion, and thromboembolism.

Adherence to recommended Ovitrelle dosage, regimen of administration and careful monitoring of therapy will minimise the incidence of ovarian hyperstimulation and multiple pregnancy.

The rate of miscarriage, in both anovulatory patients and women undergoing assisted reproductive techniques, is higher than that found in the normal population but comparable with the rates observed in women with other fertility problems.

comparable with the rates observed in women with other fertility problems.

Ectopic pregnancy

Since infertile women undergoing ART, and particularly IVF, often have tubal abnormalities, the incidence of ectopic pregnancies might be increased. It is important to have early ultrasound confirmation that a pregnancy is intrauterine, and to exclude the possibility of extrauterine pregnancy.

Congenital malformations

The incidence of congenital malformations after ART may be slightly higher than after spontaneous conceptions. This is thought to be due to differences in parental characteristics (e.g. maternal age, sperm characteristics) and the higher incidence of multiple pregnancies.

Thromboembolic events

In women with recent or ongoing thromboembolic disease or women with generally recognised risk factors for thromboembolic events, such as personal or family history, treatment with gonadotropins may further increase the risk for aggravation or occurrence of such events. In these women, the benefits of gonadotropin administration need to be weighed against the risks. It should be noted, however, that pregnancy itself as well as OHSS also carry an increased risk of thromboembolic events, such as pulmonary embolism, ischaemic stroke or myocardial infarction.

Interference with serum or urinary testing

Following administration, Ovitrelle may interfere for up to ten days with the immunological determination of serum or urinary hCG, potentially leading to a false positive pregnancy test. Patients should be made aware of this.

During Ovitrelle therapy, a minor thyroid stimulation is possible, of which the clinical relevance is unknown.

Self-administration of Ovitrelle should only be performed by patients who are adequately trained and have access to expert advice.

Other information

During Ovitrelle therapy, a minor thyroid stimulation is possible, of which the clinical relevance is unknown.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. it is essentially "sodium free"

Pregnancy

There is no indication for the use of Ovitrelle during pregnancy. No clinical data on exposed pregnancies are available. No reproduction studies with choriogonadotropin alfa in animals were performed (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Breast-feeding

Ovitrelle is not indicated during breastfeeding. There are no data on the excretion of choriogonadotropin alfa in milk.

Fertility

Ovitrelle is indicated for use in infertility (see section 4.1).

Considering the indication, Ovitrelle should not be administered during pregnancy and lactation. For Ovitrelle no clinical data on exposed pregnancies are available. No reproduction studies with choriogonadotropin alfa in animals were performed (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. There are no data on the excretion of choriogonadotropin alfa in milk.

Fertility, pregnancy and lactation

Summary of the safety profile

In comparative trials with different doses of Ovitrelle, the following adverse reactions were found to be associated with Ovitrelle in a dose-related fashion: OHSS, vomiting and nausea. OHSS was observed in approximately 4% of patients treated with Ovitrelle. Severe OHSS was reported in less than 0.5% of patients (see section 4.4)

List of adverse reactions

The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Immune system disorders

Very rare: Mild to severe

In comparative trials with different doses of Ovitrelle, the following undesirable effects were found to be associated with Ovitrelle in a dose-related fashion: ovarian hyperstimulation syndrome, and vomiting and nausea. Ovarian hyperstimulation syndrome was observed in approximately 4% of patients treated with Ovitrelle. Severe ovarian hyperstimulation syndrome was reported in less than 0.5% patients (section 4.4)
In rare instances, thromboembolisms have been associated with menotropin/hCG therapy. Although this adverse event was not observed, there is the possibility that this may also occur with Ovitrelle.

Ectopic pregnancy, ovarian torsion and other complications have been reported in patients after hCG administration. These are considered concomitant effects related to

Undesirable effects

hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions and shock

Psychiatric disorders

Uncommon: Depression, irritability, restlessness

Nervous system disorders

Common: Headache

Vascular disorders

Very rare: Thromboembolism, usually associated with severe OHSS

Gastrointestinal disorders

Common: Vomiting, nausea, abdominal pain

Uncommon: Diarrhoea

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very rare: Mild reversible skin reactions manifesting as rash

Reproductive system and breast disorders

Common: Mild or moderate OHSS

Uncommon: Severe OHSS, breast pain

General disorders and administration site conditions

Common: Tiredness, injection site reactions.

Ectopic pregnancy, ovarian torsion and other complications have been reported in patients after hCG administration. These are considered concomitant effects related to assisted reproductive technologies.

Reporting suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

Assisted Reproductive Technologies (ART).

After best evidence assessment, the following undesirable effects may be observed after administration of Ovitrelle. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Common (>1/100, <1/10)

Gastro-intestinal disorders:

Vomiting/nausea, abdominal pain

Reproductive system and breast

disorders: Mild or moderate ovarian hyperstimulation syndrome.

General disorders and administration site conditions: Headache, tiredness,

Local reaction/pain at injection site.

Uncommon (>1/1000, <1/100)

Psychiatric disorders: Depression, irritability, restlessness,

Gastro-intestinal disorders:

Diarrhoea,

Reproductive disorders and breast

disorders: Severe ovarian

hyperstimulation syndrome, breast pain.

Very rare (<1/10,000)

Immune system disorders: allergic reactions

Skin and subcutaneous tissue

disorders: Mild reversible skin

reactions manifesting as rash,

http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il		
<p>The effects of an overdose of Ovitrelle are unknown. Nevertheless, there is a possibility that OHSS may result from an overdose of Ovitrelle (see section 4.4).</p>	<p>No case of overdose has been reported.</p> <p>Nevertheless, there is a possibility that ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) may result from an overdosage of Ovitrelle (see section 4.4).</p>	<p>Overdose</p>

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 06/04/2016