



**Ovitrelle 250 Micrograms, Solution for Injection**  
**אוביטרל 250 מיקרוגרם, תמיסה להזרקה**  
**Choriogonadotropin alfa 250 mcg / 0.5 ml**

רופא/ה, רוקח/ת וצוות רפואי נכבדים,

אנו מבקשים להודיעכם כי העלונים לצרכן ולרופא של התכשיר **Ovitrelle 250 micrograms** עודכנו.

**ההתוויות המאושרות:**

For women undergoing superovulation prior to assisted reproductive techniques such as in vitro fertilization (IVF):  
 Ovitrelle is administered to trigger final follicular maturation AND luteinisation AFTER stimulation of follicular growth.  
 Anovulatory OR oligo-ovulatory women:  
 Ovitrelle is administered to trigger ovulation AND luteinisation in Anovulatory OR oligo-ovulatory patients AFTER stimulation of follicular growth.

**ההחמרות והשינויים המהותיים בעלון לצרכן הינם** (טקסט שנוסף מודגש בצהוב, טקסט שנמחק מופיע עם קו חוצה):

**2. לפני השימוש בתרופה  
 אין להשתמש בתרופה**

...

• אם היה לך הריון מחוץ לרחם ב-3 החודשים האחרונים

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה**

• **הריון מרובה עוברים ו/או מומים מולדים**  
 ... כאשר עוברים טיפולי פוריות, הסיכון להריון מרובה עוברים קשור **לגילך, לאיכות ולמספר הביציות המופרות או העוברים.**  
 ...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).

• **גידולים באיברי מין**  
 היו דיווחים של גידולים בשחלות ובאיברי מין אחרים, הן שפירים והן ממאירים, **בנשים שעברו משטרי טיפול מרובים לטיפול באי פרייה**

**הריון והנקה:**

**אל תשתמשי באוביטרל אם את בהריון או מיניקה.**  
**אם את בהריון או מיניקה, חושבת שהנך בהריון או מתכננת להיכנס להריון, היועצי רופא לפני נטילת תרופה זו.**



### 3. כיצד תשתמשי בתרופה

... אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר, תופעות של מינון יתר של אוביטרל אינן ידועות, אולם תסמונת גירוי-יתר שחלתי עלולה להתרחש. ראי הסבר בסעיף 4. פני לרופא מיד אם את סובלת מכאב בבטן התחתונה, עולה במשקל במהירות, סובלת מהקאות או בחילות, או אם יש לך קשיי נשימה. אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פני מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והביאי אריזת התרופה איתך.

### 4. תופעות לוואי

... יש להפסיק את השימוש ולפנות לרופא מיד אם את מבחינה באחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות – ייתכן ותצטרכי טיפול רפואי דחוף:

- תגובות אלרגיות כגון: פריחה, דופק מהיר או לא סדיר, נפיחות של הלשון והגרון, התעטשות, צפצופים בנשימה, או קושי חמור בנשימה הינן תופעות נדירות מאוד (עלולות להופיע בעד משתמשת אחת מתוך 10,000).
- כאב בבטן התחתונה, התנפחות הבטן או אי נוחות בבטן יחד עם בחילה או הקאות עלולים 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 (עלולה להופיע בעד משתמשת אחת מתוך 10).

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע בעד משתמשת אחת מתוך 10):

- כאב ראש, עייפות
- תגובות מקומיות באתר ההזרקה, כגון כאב, אדמומיות או נפיחות.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להופיע בעד משתמשת אחת מתוך 100):

- שלשול
- דכאון, רגזנות, חוסר מנוחה
- כאבים בחזה

תופעות לוואי נדירות מאוד (עלולות להופיע במשתמשת אחת מתוך 10,000):

- תגובות אלרגיות מתונות (כגון פריחה).  
הריון מחוץ לרחם, פיתול השחלות וסיבוכים אחרים יכולים לנבוע מהטכניקות של טיפולי הפוריות בהן נוקט הרופא שלך.

ההחמרות והשינויים המהותיים בעלון לרופא הינם (טקסט שנוסף מודגש בצהוב, טקסט שנמחק מופיע עם קו חוצה):

#### 4.3 Contraindications:

- Extruterine pregnancy in the previous 3 months

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

Ovarian Hhyperstimulation Ssyndrome (OHSS)

A certain degree of ovarian enlargement is an expected effect of controlled ovarian stimulation. It is more commonly seen in women with polycystic ovarian syndrome and usually regresses without treatment.

In distinction to uncomplicated ovarian enlargement, OHSS is a condition that can manifest itself with increasing degrees of severity. It comprises marked ovarian enlargement, high serum sex steroids, and an increase in vascular permeability which can result in an accumulation of fluid in the peritoneal, pleural and, rarely, in the pericardial cavities.

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

Mild manifestations of OHSS may include abdominal pain, abdominal discomfort and distension, and enlarged ovaries. Moderate OHSS may additionally present with nausea, vomiting, ultrasound evidence of ascites and marked ovarian enlargement.

Severe OHSS further includes symptoms such as severe ovarian enlargement, weight gain, dyspnoea or oliguria. Clinical evaluation may reveal signs such as hypovolaemia, haemoconcentration, electrolyte imbalances, ascites, pleural effusions, or acute pulmonary distress. Very rarely, severe OHSS may be complicated by ovarian torsion or thromboembolic events, such as pulmonary embolism, ischaemic stroke or myocardial infarction.

Ovarian hyperstimulation syndrome may become a serious medical event characterised by large ovarian cysts, which are prone to rupture, weight gain, dyspnoea, 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.

Clinical evaluation may reveal signs such as hypovolaemia, haemoconcentration, electrolyte imbalances, ascites, pleural effusions, or acute pulmonary distress. Very rarely, severe OHSS may be complicated by ovarian torsion or thromboembolic events, such as pulmonary embolism, ischaemic stroke or myocardial infarction.

Independent risk factors for developing OHSS include young age, lean body mass, polycystic ovarian syndrome, higher doses of exogenous gonadotropins, high absolute or rapidly rising serum estradiol levels and previous episodes of OHSS, large number of developing ovarian follicles and large number of oocytes retrieved in ART cycles.

Adherence to recommended Ovitrelle dosage and regimen of administration can minimise the risk of ovarian hyperstimulation. Monitoring of stimulation cycles by ultrasound scans as well as estradiol measurements are recommended to early identify risk factors.

To minimise the risk of OHSS, 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.

There is evidence to suggest that hCG plays a key role in triggering OHSS and that the syndrome may be more severe and more protracted if pregnancy occurs. Therefore, if signs of ovarian hyperstimulation occur, it is recommended that hCG be withheld and the patient be advised to refrain from coitus or use barrier contraceptive methods for at least 4 days.

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 patient be advised to refrain from coitus or to use barrier contraceptive methods for at least 4 days.

As OHSS may progress rapidly (within 24 hours) or over several days to become a serious medical event, patients should be followed for at least two weeks after hCG administration.

Mild or moderate OHSS usually resolves spontaneously. If severe OHSS occurs, it is recommended that gonadotropin treatment be stopped and that the patient be hospitalised and appropriate therapy be started.

#### Multiple pregnancy

... Multiple pregnancies, especially high order, carry an increased risk of adverse maternal and

**perinatal outcomes.** The risk of multiple pregnancy following assisted reproductive techniques is related to the number of embryos replaced.

To minimise the risk of higher order multiple pregnancy, careful monitoring of ovarian response is recommended. Adherence to recommended Ovitrelle dose, regimen of administration and careful monitoring of therapy will minimise the risk of OHSS and multiple pregnancy. In patients undergoing ART procedures the risk of multiple pregnancy is related mainly to the number of embryos replaced, their quality and the patient age.

#### **Miscarriage Pregnancy loss**

The incidence of pregnancy loss by miscarriage or abortion is higher in patients undergoing stimulation of follicular growth for ovulation induction or ART than following natural conception. 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.

#### **Ectopic pregnancy**

Women with a history of tubal disease are at increased risk for ectopic pregnancy, whether the pregnancy is obtained by spontaneous conception or with fertility treatments. The prevalence of ectopic pregnancy after ART in this population was reported to be higher than in the general population.

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.

#### **Thromboembolic events**

In women with recent or ongoing thromboembolic disease...

... 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.

#### **Reproductive system neoplasms**

There have been reports of ovarian and other reproductive system neoplasms, both benign and malignant, in women who have undergone multiple treatment regimens for infertility. It is not yet established whether or not treatment with gonadotropins increases the risk of these tumours in infertile women.

#### **Other information**

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

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### **Pregnancy**

There is no indication for the use of Ovitrelle during pregnancy. Data on a limited number of exposed pregnancies indicate no increased risks of malformation or foeto/neonatal toxicity. No clinical data on exposed pregnancies are available.

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Ovitrelle is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines

## **4.8 Undesirable effects**

Summary of the safety profile

In comparative trials with different doses of Ovitrelle, the following adverse reactions were OHSS was found to be associated with Ovitrelle in a dose-related fashion: OHSS, vomiting and nausea.

#### List of adverse reactions

...

#### Psychiatric disorders

Uncommon: Depression, irritability, restlessness

...

#### Gastrointestinal disorders

Common: Abdominal distension...

Uncommon: Abdominal discomfort

#### Skin and subcutaneous tissue disorders

Very rare: Mild reversible skin reactions manifesting as rash

#### Reproductive system and breast disorders

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 techniques

העלון לרופא והעלון לצרכן מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום מרק סרונו בע"מ, רח' הקישון 18, יבנה 81220, טל' 09-9510737

בברכה,

אורית פוקס

רוקחת ממונה