

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

### **1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ :**

ALTERMON.

### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:**

1 φιαλίδιο ALTERMON περιέχει: Ανθρώπινα θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) 150 IU\* \* 1 διεθνής μονάδα (IU) FSH προσδιορίζεται ως η δραστηριότητα που περικλείεται σε 0,11388 mg του πρώτου διεθνούς standard (70/45 που καθορίστηκε το 1974).

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο λυόφιλο.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

#### **4.1. Θεραπευτικές Ενδείξεις:**

1. Για τη διέγερση της ανάπτυξης ενός ωοθυλακίου σε γυναίκες με υποθάλαμο-υποφυσιακή δυσλειτουργία που συνυπάρχει είτε με ολιγομηνόρροια είτε με αμηνόρροια. Οι γυναίκες αυτές ταξινομούνται ως <<WHO ομάδα II>> και συνήθως λαμβάνουν κιτρική κλομιφαίνη ως πρωταρχική θεραπεία. Έχουν ίχνη ενδογενώς παραγομένων οιστρογόνων και έτσι ή θα εμφανίσουν καταμήνιο κύκλο ή θα παρουσιάσουν ανασχεση αιμορραγίας μετά την χορήγηση προγεστερόνης. Η νόσος της πολυκυστικής ωοθήκης (PCOD) περιλαμβάνεται στην ομάδα II της ταξινόμησης της WHO και είναι παρούσα στην πλειονότητα των ασθενών αυτών.
2. Για τη διέγερση πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε αγωγή υπερ-ωοθυλακιορρηξίας για I.V.F. ή άλλες τεχνικές υποβοηθούμενης σύλληψης.

#### **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**

Το ALTERMON ενίεται ενδομυϊκά (im). Το λυόφιλο ενέσιμο πρέπει

να ανασυσταθεί με το συνοδό διαλύτη, αμέσως πριν από τη χρήση.

Για να αποφευχθεί η χορήγηση μεγάλου όγκου ενέσιμου, μέχρι και 5 φιαλίδια ALTERMON μπορούν να διαλυθούν σε 1 ml διαλύτη.

α. Γυναίκες με υποθάλαμο-υποφυσιακή δυσλειτουργία που συνυπάρχει είτε με ολιγομηνόρροια είτε με αμηνόρροια συμπεριλαμβανομένων και των πασχουσών από νόσο πολυκυστικής ωοθήκης (PCOD) (WHO ομάδα II).

- Το αντικείμενο της θεραπείας με ALTERMON είναι η ανάπτυξη ενός ώριμου ωοθυλακίου de Graaf, από το οποίο το ωάριο θα απελευθερωθεί μετά την χορήγηση χοριονικής γοναδοτροπίνης (hCG).
- Το ALTERMON μπορεί να χορηγείται καθημερινά.
- Σε ασθενείς με εμμηνορρησία, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει στη διάρκεια των 7 πρώτων ημερών του καταμήνιου κύκλου.
- Η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται και να εξατομικεύεται ανάλογα με την απόκριση

της ασθενούς, όπως αυτή εκτιμάται από τη μέτρηση i) του μεγέθους του ωοθυλακίου με υπερηχογράφημα και / ή ii) της έκκρισης οιστρογόνων.

Ενα κοινά χρησιμοποιούμενο δοσολογικό σχήμα αρχίζει με 75-150 IU την ημέρα και αυξάνεται ή μειώνεται κατά 37.5 IU (έως 75 IU) την ημέρα σε διαστήματα των 7 ή 14 ημερών, εφόσον είναι απαραίτητο προκειμένου να επιτευχθεί μία ικανοποιητική αλλά όχι υπερβολική απόκριση.

Εάν η ασθενής αποτύχει να αποκριθεί ικανοποιητικά μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, αυτός ο κύκλος θα πρέπει να εγκαταληφθεί.

- Όταν επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή ευνοϊκή απόκριση, χορηγούνται με μία μοναδική

ενδομυϊκή ένεση, μέχρι 10.000 IU χοριονικής γοναδοτροπίνης (hCG) 24-48 ώρες μετά την τελευταία ένεση ALTERMON.

Συνιστάται στην ασθενή να έχει επαφή την ημέρα της χορήγησης και την επομένη ημέρα μετά την χορήγηση χοριονικής γοναδοτροπίνης (hCG).

- Εάν υπάρχει υπερβολική απόκριση, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και η hCG να σταματήσει (βλέπε προφυλάξεις).

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει τον επόμενο κύκλο με δόσεις χαμηλότερες από εκείνες του προηγούμενου.

**β. Γυναίκες που υποβάλλονται σε αγωγή υπερωορρηξίας για I.V.F. και άλλες τεχνικές υποβοηθούμενης σύλληψης.**

Για την υπερωορρηξία χορηγούνται: 150-225 IU ALTERMON την ημέρα αρχίζοντας την 2<sup>η</sup> ή 3<sup>η</sup> μέρα του κύκλου. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη ωοθυλακίων (όπως εκτιμάται από την παρακολούθηση της συγκέντρωσης οιστρογόνων στον ορό και / ή από το υπερηχογράφημα), με δόση ρυθμιζόμενη (maximum 450 IU/ημέρα), σύμφωνα με την απόκριση της ασθενούς.

Μία μοναδική ένεση μέχρι 10.000 IU hCG χορηγείται 24 - 48 ώρες μετά την τελευταία ένεση ALTERMON για την επαγωγή τελικής ωοθυλακικής ωρίμανσης.

Η ρύθμιση καταστολής με GnRH αγωνιστές χρησιμοποιείται τώρα συχνά για την αναστολή των ώσεων της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των τονικών επιπέδων της LH. Σε ένα συχνά χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο, η χορήγηση του ALTERMON, ξεκινά περίπου δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με αγωνιστές GnRH, και συνεχίζει έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή ωοθυλακική ανάπτυξη.

Για παράδειγμα μετά την θεραπεία 2 εβδομάδων με αγωνιστές GnRH, χορηγούνται 225 IU ALTERMON Υ.Δ. (s.c) ή Ε.Μ. (im) για τις πρώτες 7 ημέρες.

Η δοσολογία κατόπιν ρυθμίζεται σύμφωνα με την απόκριση των ωοθηκών.

#### **4.3. Αντενδείξεις:**

Το ALTERMON αντενδείκνυται στις γυναίκες για λόγους ασφαλείας σε:

- περιπτώσεις προηγούμενης υπερευαισθησίας στις εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες (ή σε κάποιο έκδοχο που χρησιμοποιείται στο σκεύασμα).
- εγκυμοσύνη
- διόγκωση των ωοθηκών ή κύστες που δεν οφείλονται στο σύνδρομο της πολυκυστικής ωοθήκης.
- γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας.
- καρκίνωμα των ωοθηκών, της μήτρας ή του μαστού.
- όγκοι στον υποθάλαμο και στην υπόφυση (υποφυσιακό αδένα).
- Το ALTERMON αντενδείκνυται επίσης στις γυναίκες σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει αποτελεσματική απόκριση όπως σε:
  - πρωτοπαθή εξασθένηση των ωοθηκών
  - δυσπλασία των γεννητικών οργάνων, ασύμβατη με εγκυμοσύνη.
  - ινώδεις όγκοι της μήτρας ασύμβατοι με εγκυμοσύνη.

#### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Το ALTERMON μπορεί να προκαλέσει τοπική αντίδραση στην θέση της ένεσης. Έχουν περιοδικά αναφερθεί αλλεργικού τύπου αντιδράσεις, για τις οποίες θεωρείται υπεύθυνη η δυσανεξία στην λακτόζη, παρόλο που κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχθεί. Είναι ωστόσο σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η δράση του συστατικού του ALTERMON λακτόζη, σε ασθενείς με ευαισθησία σ' αυτήν.

##### Γυναίκες:

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να εκτιμηθεί η στειρότητα του ζεύγους.

Ειδικότερα, οι ασθενείς πρέπει να εξετασθούν για υποθυροειδισμό, ανεπάρκεια αδρενοκορτικοειδών, υπερπρολακτιναιμία και υποφυσιακούς ή υποθαλαμικούς όγκους και να τους δοθεί η κατάλληλη ειδική αγωγή.

Παρόλο που, πιστή τήρηση της συνιστώμενης δοσολογίας ALTERMON ελαχιστοποιεί την πιθανότητα της ωθηκικής υπερδιέγερσης σε ασθενείς, η πιθανότητα της υπερδιέγερσης και της πολλαπλής ωορρηξίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να παρακολουθείται κατά την διάρκεια της θεραπείας για να ελαχιστοποιηθεί. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρό ιατρικό πρόβλημα που χαρακτηρίζεται από μεγάλες ωθηκικές κύστεις οι οποίες έχουν την τάση να ρήγνυνται. Υπερβολική οιστρογονική απόκριση δεν εμφανίζει συχνά υπερδιέγερση εκτός αν χορηγηθεί hCG για την επαγωγή της ωορρηξίας. Είναι ωστόσο φρόνιμο να αποφεύγεται η hCG σ' αυτές τις περιπτώσεις και να συνιστάται στην ασθενή να μην έλθει σ' επαφή για τουλάχιστον 4 ημέρες.

Ασθενείς με υπερωορρηξία έχουν σοβαρή πιθανότητα να εμφανίσουν υπερδιέγερση δεδομένης της υπερβολικής οιστρογονικής απόκρισης και της πολλαπλής ανάπτυξης ωοθυλακίων. Η αναρρόφηση όλων των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία, δύναται να περιορίσει την εμφάνιση υπερδιέγερσης. Η πιθανότητα πολλαπλής εγκυμοσύνης μετά από μία Τεχνική Υποβοηθήσεως Αναπαραγωγής (A.R.T.) σχετίζεται με τον αριθμό των ωοκυττάρων / εμβρύων που μεταφέρονται. Σε άλλες ασθενείς η πιθανότητα πολλαπλής εγκυμοσύνης (και τοκετού) αυξάνεται με την χορήγηση ALTERMON σε σύγκριση με την χορήγηση άλλων παραγόντων χρησιμοποιούμενων για την διέγερση ωορρηξίας ωστόσο η πλειοψηφία των πολλαπλών κυήσεων αφορά σε δίδυμα.

Η συχνότητα αποβολών είναι υψηλότερη από αυτή του κανονικού πληθυσμού, αλλά συγκρίσιμη με αυτή των γυναικών με άλλα προβλήματα γονιμότητας.

Στις ασθενείς που δεν συμβαίνει υπερωορρηξία, μπορεί με υπερηχογράφημα να διαπιστωθεί η ύπαρξη μικρότερων, δευτερευόντων ωοθυλακίων συγχρόνως με την ύπαρξη ενός επικρατούντος ωοθυλακίου, η οποία αναφέρεται ότι σχετίζεται με την αυξημένη εμφάνιση υπερδιέγερσης.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

Δεν έχει αναφερθεί καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση του ALTERMON με άλλα φάρμακα.

Συνδυασμός ALTERMON και άλλων παραγόντων που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας προκαλεί δυνητικά αυξημένη ωοθυλακική απόκριση, ενώ σύγχρονη θεραπεία με ανταγωνιστή GnRH, που προκαλεί υποφυσιακή απευαισθητοποίηση μπορεί να οδηγήσει στην ανάγκη αύξησης της δόσης του ALTERMON που απαιτείται για την επίτευξη μίας ικανοποιητικής ωοθυλακικής απόκρισης. Δεν έχουν αναφερθεί για το ALTERMON ασυμβατότητες με άλλα φάρμακα.

Το ALTERMON δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα στην ίδια σύριγγα.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία:**

Συνιστάται να μη χορηγείται ALTERMON κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:**

Το ALTERMON δεν επηρεάζει τις ικανότητες αυτές.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί σπανίως πονοκέφαλοι.

Μετά τη χορήγηση γοναδοτροπινών έχουν αναφερθεί τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

##### Γυναίκες:

Μετά τη χορήγηση γοναδοτροπινών έχουν αναφερθεί πυρετός και αρθραλγίες.

Κατά τη θεραπεία με ALTERMON, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα της

ωοθηκικής υπερδιέγερσης. Τα πρώτα της συμπτώματα είναι πόνοι στην κατώτερη κοιλιακή χώρα, πιθανώς συνδυαζόμενοι με ναυτία, τάση προς έμετο και αύξηση βάρους. Σε σοβαρές, αλλά σπάνιες, περιπτώσεις, το σύνδρομο της ωοθηκικής υπερδιέγερσης με εμφανώς διογκωμένα ωάρια, μπορεί να συνοδεύεται από συγκέντρωση υγρών στην κοιλιά και στον θώρακα όπως επίσης και από σοβαρότερες θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Σε σπάνιες περιπτώσεις η τελευταία επιπλοκή μπορεί να συμβαίνει ανεξαρτήτως των άλλων όταν υπάρχει σύνδρομο ωοθηκικής υπερδιέγερσης. Ακριβώς επειδή τα ανωτέρω συμπτώματα λαμβάνουν χώρα κατά την αγωγή με ALTERMON συνιστάται η προσεκτική ιατρική εξέταση. Η θεραπεία με ALTERMON πρέπει να διακόπτεται σ' αυτές τις περιπτώσεις και να εγκαταλείπεται η αγωγή με hCG για την επαγωγή ωορρηξίας. Πιθανότητα πολλαπλών κυήσεων αυξάνεται με το ALTERMON, όπως και με άλλους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας. Η πλειονότητα των πολλαπλών κυήσεων έχει διαπιστωθεί ότι αφορά σε δίδυμα. Στην I.V.F. σχετίζεται με τον αριθμό των εμβρύων που έχουν αντικατασταθεί. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει συσχετισθεί αρτηριακή θρομβοεμβολή με την θεραπεία με γοναδοτροφίνες / hCG. Αυτό μπορεί να συμβεί και με την θεραπευτική αγωγή ALTERMON / hCG. Η αποτυχία εγκυμοσύνης λόγω αποβολής ή άμβλωσης είναι συγκρίσιμη με τα ποσοστά που παρατηρούνται σε γυναίκες με άλλα προβλήματα γονιμότητας. Η έκτοπη κύηση μπορεί να επισυμβεί σε γυναίκες με ιστορικό σαλπινγικής νόσου.

#### 4.9. Υπερδοσολογία:

Τα αποτελέσματα της υπέρβασης της δοσολογίας είναι άγνωστα. Παρόλα αυτά αναμένεται εκδήλωση συνδρόμου ωοθυλακικής υπερδιέγερσης το οποίο περιγράφεται στο κεφάλαιο <<Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις>>.

#### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:** 5.1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Γυναίκες:

Το ALTERMON περιέχει FSH υψηλού βαθμού καθαρότητας λαμβανομένη από ανθρώπινα εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG). Το πιο σημαντικό αποτέλεσμα που απορρέει από την παρεντερική χορήγηση της FSH είναι η ανάπτυξη των ώριμων ωοθυλακίων de Graaf.

**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Μετά από μία Υ.Δ. (s.c.) ή Ε.Μ. (im) χορήγηση ALTERMON 150 I.U. σε υγιείς εθελοντές: -Το υψηλότερο επίπεδο της FSH στον ορό επετεύχθη μετά από  $15 \pm 7$  Υ.Δ. (s.c.) και

$10 \pm 4$  Ε.Μ. (im) ώρες, με αύξηση  $4.0 \pm 2$  I. U./L FSH πάνω από τις βασικές τιμές, τόσο για την Υ.Δ. (s.c.) όσο και για την Ε.Μ. (im) χορήγηση. Τα επίπεδα της FSH στον ορό μετά από 72 ώρες ήταν ακόμα σημαντικά υψηλότερα από τις βασικές τιμές. Η ημιπερίοδος ζωής της FSH έχει εκτιμηθεί μεταξύ 30-40 ωρών.

**5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:** Σε τοξικολογικές μελέτες και σε μελέτες που έγιναν σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν

αξιόλογα ευρήματα. Μελέτες οξείας τοξικότητας έγιναν σε ποντικούς και αρουραίους σε δόσεις μεγαλύτερες από 1500 I.U./kg. Μελέτες υποξείας τοξικότητας σε αρουραίους και πιθήκους περιλάμβαναν δόσεις μέχρι και 100 I.U./kg/ημέρα για 13 εβδομάδες. Το ALTERMON δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δράση σε μία σειρά ειδικών μελετών.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:** 6.1. **Κατάλογος εκδόχων:** Λακτόζη. Διαλύτης: Φυσιολογικός ορός. 6.2. **Ασυμβατότητες:** Δεν υπάρχουν γνωστές χημικές ασυμβατότητες με το ALTERMON. 6.3. **Διάρκεια ζωής:** Το λυοφιλοποιημένο προϊόν είναι σταθερό για 2 χρόνια όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25° C, προστατευμένο από το φως. 6.4.

**Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25° C, προφυλαγμένο από το φως.

6.5. **Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Φιαλίδιο λυοφιλοποιημένης σκόνης: Αχρωμα φιαλίδια όγκου 3 ml από ουδέτερο

γυαλί (Τύπος I Ph.Eur.) Φύσιγγα διαλύτη: Ουδέτερη άχρωμη γυάλινη (Τύπος I Ph.Eur.) φύσιγγα με 1 ml διαλύτη φυσιολογικό ορό.

- Κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο λυοφιλοποιημένης σκόνης και μία φύσιγγα διαλύτη.

Κουτί που περιέχει 10 φιαλίδια λυοφιλοποιημένης σκόνης και 10 φύσιγγες διαλύτη.

**6.6. Οδηγίες χρήσης / χειρισμού:** Για να περιοριστούν οι πιθανότητες απώλειας FSH, λόγω προσρόφησης μέσα στην σύριγγα, συνιστάται το ALTERMON να χορηγείται αμέσως μετά την ανασύσταση.

Ο βαθμός προσρόφησης που μπορεί να συμβεί έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει σημαντική επίδραση στην δόση που απαιτείται για κλινική αποτελεσματικότητα. **6.7. Κάτοχος της**

**άδειας κυκλοφορίας:** Δικαιούχος: IBSA INSTITUT BIOCHIMIQUE S.A. SWITZERLAND.

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα: ΦΑΡΑΝ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Αχαΐας και Τροιζηνίας -145 64 Νέα Κηφισιά - Τηλ.

21062692007. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ:** 19-10-99 /**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 3-2002