

④ Napomáha umelému oplodneniu	✓ <b>Elonva 100 mikrogramov injekčný roztok sol inj 1x0,5 ml/100 µg (striek.inj.skl.napl.)</b>	⊗ Nikdy nevydávať
-------------------------------	--	-------------------

Dispenza?ný protokol 4.A - prípravky na ovariálnu stimuláciu s výlu?nou indikáciou ART

**Interné údaje:**

Dátum ostatnej revízie:	<b>2019-06-12 17:42:22</b>
Interné číslo záznamu:	<b>1782</b>

**Registračné informácie:**

Aplikačná forma:	<b>injekčný roztok</b>
Registračné číslo produktu:	<b>EU/1/09/609/001</b>
Kód štátnej authority (ŠÚKL):	<b>86703</b>
ATC klasifikácia III. stupňa:	<b>HLG03G - Gonadotropíny a iné stimulanciá ovulácie</b>
ATC klasifikácia IV. stupňa:	<b>HLG03GA - Gonadotropíny</b>
Stav:	✓ <b>Aktívny</b>
Výdaj:	★ <b>Viazaný</b>
V SR od:	<b>01/2010</b>
Cena orientačne [€]:	

**Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Elonva 100 mikrogramov injekčný roztok

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mikrogramov korifolitropínu alfa\* v 0,5 ml injekčného roztoku.

\*korifolitropín alfa je glykoproteín tvorený bunkami ovárií čínskeho škrečka (CHO) pomocou rekombinantnej DNA technológie.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej injekcii, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok (injekcia)

Číry a bezfarebný vodný roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Elonva je určená na riadenú ovariálnu stimuláciu (COS) v kombinácii s antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), zameranú na vývoj viacerých folikulov u žien, ktoré sa podrobujú programu asistovanej reprodukcie (ART).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba Elonvou sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe problémov

s plodnosťou. Dávkovanie

Pri liečbe žien v reprodukčnom veku je dávka Elonvy založená na hmotnosti a veku.

- Jednorazová 100 mikrogramová dávka sa odporúča u žien, ktoré vážia menej alebo rovných 60 kilogramov a ktoré majú 36 rokov alebo menej.

- Jednorazová 150 mikrogramová dávka sa odporúča u žien:

- ktoré vážia viac ako 60 kilogramov, bez ohľadu na vek.

- ktoré vážia 50 kilogramov alebo viac a ktoré sú staršie ako 36 rokov.

Ženy staršie ako 36 rokov, ktoré vážili menej ako 50 kilogramov sa neskúmali.

		Telesná hmotnosť		
		Menej ako 50 kg	50 – 60 kg	Viac ako 60 kg
Vek	36 rokov alebo menej	100 mikrogramov	100 mikrogramov	150 mikrogramov
	Staršie ako 36 rokov	Neskúmalo sa.	150 mikrogramov	150 mikrogramov

Odporúčané dávky Elonvy sa stanovili len v liečebnom cykle s antagonistom GnRH, ktorý sa podával následne od 5. alebo 6. dňa stimulácie (pozri tiež časti 4.1, 4.4 a 5.1).

1. deň stimulácie:

Elonva sa má podávať ako jednorazová subkutánna injekcia, prednostne do brušnej steny, počas ranej folikulárnej fázy menštruačného cyklu.

5. alebo 6. deň stimulácie:

Liečba antagonistom GnRH sa má začať na 5. deň alebo na 6. deň stimulácie v závislosti od odpovede ovárií, t.j. od počtu a veľkosti rastúcich folikulov. Užitočné môže byť aj súbežné stanovenie hladiny estradiolu v sére. Antagonista GnRH sa používa na zabránenie predčasného vyplavenia luteinizačného hormónu (LH).

8. deň stimulácie:

Sedem dní po podaní injekcie Elonvy v 1. deň stimulácie možno pokračovať v COS liečbe každodenným podávaním injekcií (rekombinantného) folikuly stimulujúceho hormónu [(rec)FSH], až kým sa nedosiahne kritérium indukcie záverečného

dozrievania oocytov (3 folikuly  $\geq$  17 mm). Denná dávka (rec)FSH môže závisieť od odpovede ovárií. U osôb s normálnou reakciou sa odporúča denná dávka (rec)FSH 150 IU. V závislosti od odpovede ovárií možno v deň podania ľudského choriogonadotropínu (hCG) podanie (rec)FSH vynechať. Vo všeobecnosti sa adekvátny folikulárny vývoj dosiahne v priemere do deviateho dňa liečby (rozmedzie 6 až 18 dní).

Hneď ako sa spozorujú tri folikuly  $\geq$  17 mm, na vyvolanie záverečného dozrievania oocytu sa podá jednorazová injekcia 5 000 až 10 000 IU hCG v ten istý deň alebo o deň neskôr. V prípade nadmernej odpovede ovárií si prečítajte odporúčania uvedené v časti 4.4, aby sa znížilo riziko rozvoja ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS).

### *Špeciálne skupiny pacientov*

#### Renálna porucha

U pacientov s renálnou insuficienciou sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie. Keďže rýchlosť eliminácie korifolitropínu alfa môže byť u pacientov s renálnou insuficienciou znížená, používanie

Elonvy u týchto žien sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

Hoci údaje o pacientoch s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné, nie je pravdepodobné, že by porucha funkcie pečene ovplyvňovala elimináciu korifolitropínu alfa (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Používanie Elonvy sa netýka pediatrickej populácie v rámci schválenej indikácie.

#### Spôsob podávania

Subkutánnu injekciu Elonvy si môže podať žena sama alebo jej partner pod podmienkou, že jej/jemu lekár poskytne náležité školenie. Svojpomocne si Elonvu môže podávať len žena, ktorá je dobre motivovaná, náležite vyškolená a má k dispozícii odborné poradenstvo.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Nádory vaječníkov, prsníka, maternice, hypofýzy alebo hypotalamu.

- Abnormálne (iné než menštruačné) gynekologické krvácanie bez známej/diagnostikovanej príčiny.
- Primárne ovariálne zlyhanie.
- Cysty na vaječníkoch alebo zväčšené vaječníky.
- Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS) v anamnéze.
- Predchádzajúci COS cyklus, ktorý mal za následok viac ako 30 folikulov  $\geq 11$  mm merané ultrazvukovým vyšetrením.
- Počet bazálnych antrálnych folikulov  $> 20$ .
- Myómy maternice vylučujúce graviditu.
- Malformácie pohlavných orgánov vylučujúce graviditu.
- Syndróm polycystických ovárií (PCOS).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Wyšetrenie neplodnosti pred začatím liečby

Pred začatím liečby sa má primerane vyhodnotiť neplodnosť páru. U žien sa má vyšetriť predovšetkým hypotyreóza, adrenokortikálna insuficiencia, hyperprolaktinémia a nádory hypofýzy alebo hypotalamu a podať príslušnú špecifickú liečbu. Pred začatím liečby Elonvou sa majú tiež zhodnotiť zdravotné stavy, ktoré kontraindikujú graviditu.

##### Dávkovanie počas stimulačného cyklu

Elonva je určená len na jednorazové subkutánne podanie. Počas toho istého liečebného cyklu sa nesmú podať ďalšie injekcie Elonvy (pozri tiež časť 4.2).

Po podaní Elonvy sa nesmie podať žiadny ďalší liek obsahujúci FSH pred 8. dňom stimulácie (pozri tiež časť 4.2).

##### Renálna insuficiencia

U pacientok s miernou, stredne závažnou alebo závažnou renálnou insuficienciou môže byť rýchlosť eliminácie korifolitropínu alfa znížená (pozri časti 4.2 a 5.2). U týchto žien sa preto použitie Elonvy neodporúča.

Neodporúčanie používania s protokolom agonistu GnRH

O použití Elonvy v kombinácii s agonistom GnRH sú obmedzené údaje. Výsledky malej nekontrolovanej štúdie poukazujú na vyššiu odpoveď ovárií, než v kombinácii s antagonistom GnRH. Preto sa používanie Elonvy v kombinácii s agonistom GnRH neodporúča (pozri tiež časť 4.2).

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS) OHSS je medicínsky stav odlišný od nekomplikovaného zväčšenia ovárií.

Klinické prejavy a príznaky mierneho až stredne závažného OHSS sú bolesť brucha, nauzea, hnačka, mierne až stredne závažné zväčšenie vaječníkov a cysty na vaječníkoch. Závažný OHSS môže byť život ohrozujúci. Klinické prejavy a príznaky závažného OHSS sú veľké cysty na vaječníkoch, akútna bolesť brucha, ascites, pleurálny výpotok, hydrotorax, dyspnoe, oligúria, hematologické abnormality a prírastok telesnej hmotnosti. V zriedkavých prípadoch sa v súvislosti s OHSS môže vyskytnúť venózna alebo arteriálna trombembólia. V súvislosti s OHSS sa hlásili prechodné abnormality pečenevých funkčných testov svedčiace o hepatálnej dysfunkcii, ktoré môžu byť pri pečenevej biopsii sprevádzané morfológickými zmenami alebo bez nich.

OHSS môže byť spôsobený podaním hCG a graviditou (endogénny hCG). K ranému OHSS obvykle dochádza počas 10 dní po podaní hCG a môže súvisieť s nadmernou odpoveďou ovárií na stimuláciu gonadotropínom. Neskorý OHSS sa vyskytuje po viac ako 10 dňoch od podania hCG, a to v dôsledku hormonálnych zmien súvisiacich s graviditou. Pacientky musia byť kvôli riziku rozvoja OHSS sledované minimálne dva týždne po podaní hCG.

Ženy so známymi rizikovými faktormi vysokej odpovede ovárií môžu byť osobitne náchylné na rozvoj OHSS v dôsledku liečby Elonvou. U žien, ktoré majú prvý cyklus ovariálnej stimulácie a u ktorých sú rizikové faktory známe len čiastočne, sa odporúča dôkladné sledovanie skorých prejavov a príznakov OHSS.

Pred liečbou a v pravidelných intervaloch počas liečby sa majú kvôli zníženiu rizika OHSS vykonať ultrazvukové vyšetrenia vývoja folikulov. Užitočné môže byť aj súbežné stanovenie hladiny estradiolu v sére. V prípade ART je zvýšené riziko OHSS s 18 a viacerými folikulmi s priemerom 11 mm a viac. V prípade, že je celkovo 30 alebo viac folikulov, odporúča sa pozastaviť podávanie hCG.

Na zníženie rizika OHSS sa v závislosti od odpovede ovárií odporúča zvážiť nasledovné opatrenia:

- pozastavenie ďalšej stimulácie gonadotropínom maximálne na 3 dni (dobiehanie);

- pozastavenie podávania hCG a ukončenie liečebného cyklu;
- podanie dávky nižšej než 10 000 IU hCG na spustenie záverečného dozrievania oocytov, napr. 5 000 IU hCG alebo 250 mikrogramov rec-hCG (čo je ekvivalentné približne 6 500 IU);
- zrušenie transferu čerstvého embrya a kryokonzervácia embryí;
- vyhnúť sa podaniu hCG na podporu luteálnej fázy.

Dodržiavanie odporúčanej dávky Elonvy a liečebného cyklu, i starostlivé sledovanie odpovede ovárií je dôležité na zníženie rizika OHSS. V prípade rozvoja OHSS je treba zaviesť a dodržiavať štandardný a vhodný manažment OHSS.

### Torzia ovária

Po liečbe gonadotropínmi, vrátane lieku Elonva, sa hlásila torzia ovária. Torzia ovária môže súvisieť s ďalšími stavmi, ako je napríklad OHSS, gravidita, operácia brucha v anamnéze, torzia ovária v anamnéze a ovariálne cysty v prítomnosti alebo v anamnéze. Poškodeniu ovária v dôsledku zníženého prívodu krvi sa dá predísť včasnou diagnostikou a okamžitou detorziou.

### Viacpočetná gravidita

Pri každej liečbe gonadotropínom, vrátane liečby Elonvou, sa hlásili viacpočetné gravidity a pôrody. Pacientku i jej partnera má lekár pred začatím liečby informovať o možných rizikách pre matku (komplikácie spojené s graviditou a pôrodom) a pre novorodenca (nízka pôrodná hmotnosť). U žien, ktoré podstupujú metódy ART, je riziko viacpočetnej gravidity spojené najmä s počtom prenesených embryí.

### Ektopická gravidita

Neplodné ženy, ktoré podstupujú ART majú zvýšený výskyt ektopickej gravidity. Preto je dôležité, aby sa ultrazvukom včas potvrdilo, že je gravidita intrauterinná a vylúčila sa možnosť extrauterinnej gravidity.

### Kongenitálne malformácie

Výskyt kongenitálnych malformácií po ART môže byť mierne zvýšený, než po spontánných oplodneniach. Toto môže byť v dôsledku rozdielov charakteristiky rodičov (napr. vek matky, charakteristika spermií) a vyššiemu výskytu viacpočetných gravidít.

### Nádory vaječníkov a ďalších reprodukčných orgánov

U žien, ktoré podstúpili viacnásobnú liečbu neplodnosti, sa hlásili prípady benígnych aj malígnych nádorov vaječníkov a ďalších reprodukčných orgánov.

Nie je dokázané, či liečba gonadotropínmi zvyšuje alebo nezvyšuje riziko týchto nádorov u neplodných žien.

#### Vaskulárne komplikácie

Po liečbe gonadotropínmi, vrátane liečby Elonvou, boli hlásené tromboembolické príhody či už v spojení s OHSS alebo bez neho. Intravaskulárna trombóza, ktorá môže vzniknúť vo venózných alebo arteriálnych cievach, môže viesť k zníženému prietoku krvi do životne dôležitých orgánov alebo končatín. U žien so všeobecnými zistenými rizikovými faktormi pre tromboembolické príhody, akými sú osobná alebo rodinná anamnéza, závažná obezita alebo trombofília, môže liečba gonadotropínmi spôsobiť ďalšie zvýšenie rizika. U týchto žien musí prínos podávania gonadotropínu prevážiť riziká. Musí sa však poukázať na to, že gravidita sama tiež prináša zvýšené riziko trombózy.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií s Elonvou a inými liekmi. Keďže korifolitropín alfa nie je substrátom enzýmov cytochrómu P450, nepredpokladajú sa jeho metabolické interakcie s inými liekmi.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

V prípade neúmyselného vystavenia účinku Elonvy počas gravidity, klinické údaje nie sú dostatočné na vylúčenie nežiaduceho dopadu na graviditu. V rámci štúdií na zvieratách sa pozorovala reprodukčná toxicita (pozri predklinické údaje o bezpečnosti v časti 5.3). Elonva nie je indikovaná na použitie počas gravidity.

##### Dojčenie

Elonva nie je indikovaná na použitie počas dojčenia.

##### Fertilita

Elonva je indikovaná na použitie pri neplodnosti (pozri časť 4.1).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**



Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Elonva môže vyvolať závrat. Je potrebné upozorniť ženy, aby, ak cítia závraty, neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaníach (N=2 397) sa počas liečby Elonvou najčastejšie hlásili nežiaduce reakcie diskomfort v oblasti panvy (6,0 %), OHSS (4,3 %, pozri tiež časť 4.4), bolesť hlavy (4,0 %), bolesť v panve (2,9 %), nauzea (2,3 %), únava (1,5 %) a citlivosť prsníkov (1,3 %).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka uvádza najdôležitejšie nežiaduce reakcie u žien liečených v klinických skúšaníach s Elonvou podľa tried orgánových systémov a frekvencie; veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Psychické poruchy	Menej časté	Zmeny nálady
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Závrat
Poruchy ciev	Menej časté	Návaly horúčavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nevolnosť
	Menej časté	Distenzia brucha, vracanie, hnačka, zápcha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Bolesť chrbta
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Menej časté	Spontánny potrat
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	OHSS, bolesť v panve, diskomfort v oblasti panvy, citlivosť prsníkov