

④ Napomáha
umelému
oplodneniu

✓ **REKOVELLE 12 mikrogramov/0,36 ml injekčný
roztok v naplnenom pere sol inj 1x0,36 ml/12 µg
(pero napl.skl. + 3 x inj.ihla)**

⊗ Nikdy
nevydávať

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

Interné údaje:

Dátum ostatnej revízie: **2019-06-15 18:22:08**

Interné číslo záznamu: **1788**

Registračné informácie:

Aplikačná forma: **injekčný roztok**

Registračné číslo
produktu: **EU/1/16/1150/004**

Kód štátnej authority
(ŠÚKL): **4579C**

ATC klasifikácia III.
stupňa: **HLG03G - Gonadotropíny a iné stimulanciá ovulácie**

ATC klasifikácia IV.
stupňa: **HLG03GA - Gonadotropíny**

Stav: **✓ Aktívny**

Výdaj: **★ Viazaný**

V SR od: **12/2016**

Cena orientačne [€]:

Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

REKOVELLE 12 mikrogramov/0,36 ml injekčný roztok v naplnenom pere

REKOVELLE 36 mikrogramov/1,08 ml injekčný roztok v naplnenom pere

REKOVELLE 72 mikrogramov/2,16 ml injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

REKOVELLE 12 mikrogramov/0,36 ml injekčný roztok

Jedno naplnené viacdávkové pero dodáva 12 mikrogramov folitropínu delta* v 0,36 ml roztoku. REKOVELLE 36 mikrogramov/1,08 ml injekčný roztok

Jedno naplnené viacdávkové pero dodáva 36 mikrogramov folitropínu delta* v 1,08 ml roztoku.

REKOVELLE 72 mikrogramov/2,16 ml injekčný roztok

Jedno naplnené viacdávkové pero dodáva 72 mikrogramov folitropínu delta* v 2,16 ml roztoku.

Jeden ml roztoku obsahuje 33,3 mikrogramov folitropínu delta*

*rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón (FSH) produkovaný ľudskými bunkovými líniami (PER.C6) pomocou rekombinantnej DNA technológie. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenom pere (injekcia).

Číry bezfarebný roztok s pH 6,0 - 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kontrolovaná ovariálna stimulácia na vyvolanie rastu viacerých folikulov u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu (ART), ako sú *in vitro* fertilizácia (IVF) alebo intracytoplazmatická injekcia spermie (ICSI).

Neexistuje žiadna skúsenosť z klinického skúšania s REKOVELLE v dlhodobom protokole agonistov GnRH (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch plodnosti.

Dávkovanie

Dávkovanie REKOVELLE je individuálne u každej pacientky a jeho cieľom je získanie odpovede ovárií, ktorá je v zhode s priaznivým profilom bezpečnosti a účinnosti, t.j. cieľom je dosiahnutie dostatočného počtu oocytov a zníženie počtu intervencií, aby sa predišlo ovariálnemu hyperstimulačnému syndrómu (OHSS). REKOVELLE sa dávkuje v mikrogramoch (pozri časť 5.1).

Dávkovací režim je špecifický pre REKOVELLE a dávku v mikrogramoch nie je možné aplikovať u iných gonadotropínov.

V prvom liečebnom cykle sa jednotlivá denná dávka stanoví na základe koncentrácie anti-Müllerovho hormónu (AMH) v sére ženy a jej telesnej hmotnosti. Dávka má vychádzať z nedávneho stanovenia AMH (t.j. v priebehu posledných 12 mesiacov) a má sa merať nasledovným diagnostickým testom spoločnosti Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay (pozri časť 4.4). Individuálna denná dávka sa má zachovať po celú dobu stimulácie. U žien s AMH < 15 pmol/l je denná dávka 12 mikrogramov nezávisle od telesnej hmotnosti. U žien s AMH ≥ 15 pmol/l sa denná dávka zníži z 0,19 na 0,10 mikrogramov/kg pri rastúcej koncentrácii AMH (tabuľka 1). Dávka má byť zaokrúhlená na najbližších 0,33 mikrogramov, čo zodpovedá dávkovacej škále na injekčnom pere. Maximálna denná dávka v prvom liečebnom cykle je 12 mikrogramov.

Pre výpočet dávky REKOVELLE sa telesná hmotnosť meria bez topánok a vrchného

odevu, tesne pred začiatkom stimulácie.

Tabuľka 2 Dávkovací režim

AMH (pmol/l)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
Fixná denná dávka	12	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10
REKOVELLE	µg	µg/kg									

Koncentrácia AMH je vyjadrená v pmol/l a zaokrúhlená na najbližšie celé číslo. V prípade, že koncentrácia AMH je v ng/ml, je potrebné ju pred použitím previesť na pmol/l vynásobením 7,14 (ng/ml x 7,14 = pmol/l).

µg: mikrogramy

Liečba s REKOVELLE sa má začať na 2. alebo 3. deň po začatí menštruácie a pokračovať až po dosiahnutie adekvátneho vývinu folikulov (≥ 3 folikulov ≥ 17 mm), čo je v priemere na deviaty deň liečby (v rozmedzí 5 až 20 dní). Na indukciu záverečného dozretia folikulov sa podá jednorazová injekcia 250 mikrogramov rekombinantného humánneho choriového gonadotropínu (hCG) alebo 5 000 IU hCG. U pacientok s nadmerným vývinom folikulov (≥ 25 folikulov ≥ 12 mm) sa má liečba s REKOVELLE ukončiť a hCG na vyvolanie záverečného dozretia folikulov nepodať.

Pri následných liečebných cykloch sa má denná dávka REKOVELLE zachovať alebo upraviť v závislosti od odpovede ovárií u pacientky v predchádzajúcom cykle. V prípade, že odpoveď ovárií u pacientky bola dostatočná v predchádzajúcom cykle, bez rozvoja OHSS, má sa použiť rovnaká denná dávka. V prípade nedostatočnej odpovede ovárií v predchádzajúcom liečebnom cykle, denná dávka v nasledujúcom cykle sa má zvýšiť o 25 % alebo 50 % v závislosti od rozsahu pozorovanej odpovede. V prípade nadmernej odpovede ovárií v predchádzajúcom liečebnom cykle, denná dávka v nasledujúcom cykle sa má znížiť o 20 % alebo 33 % v závislosti od rozsahu pozorovanej odpovede.

U pacientok, u ktorých sa vyvinul OHSS alebo u nich hrozilo riziko OHSS v predchádzajúcom cykle, sa má v nasledujúcom cykle denná dávka znížiť o 33 % v porovnaní s dávkou použitou v cykle, kedy vznikol OHSS alebo hrozilo riziko OHSS. Maximálna denná dávka je 24 mikrogramov.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek a pečene

Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetika REKOVELLE u pacientok s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa v klinických skúšaníach osobitne nesledovali. Existujú len obmedzené údaje, ktoré nenaznačujú potrebu odlišného režimu dávkovania REKOVELLE u tejto skupiny pacientok (pozri časť 4.4).

Syndróm polycystických ovárií u pacientok s anovuláciou

Pacientky s anovuláciou a so syndrómom polycystických ovárií sa nesledovali. Pacientky s ovuláciou a so syndrómom polycystických ovárií boli zahrnuté do klinických skúšaní (pozri časť 5.1).

Staršie pacientky

Neexistuje žiadne relevantné použitie REKOVELLE v staršej populácii.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie REKOVELLE v pediatickej populácii.

Spôsob podávania

REKOVELLE je určený na podkožné použitie, prednostne do brušnej steny. Prvá injekcia sa má podať pod priamym lekársnym dohľadom. Pacientky musia byť poučené o tom, ako používať REKOVELLE injekčné pero a ako podávať injekcie. Pacientky si môžu podávať injekcie samy len vtedy, ak sú dostatočne motivované, adekvátne zaškolené a majú prístup k odbornej pomoci.

Pokyny na podávanie REKOVELLE v naplnenom pere sú uvedené v "Návode na použitie".

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- nádory hypotalamu alebo hypofýzy
- zväčšenie ovárií alebo ovariálne cysty, ktoré nie sú spôsobené syndrómom polycystických ovárií
- gynekologické krvácanie neznámej etiológie (pozri časť 4.4)
- karcinóm ovárií, maternice alebo prsníka (pozri časť 4.4)

V nasledujúcich prípadoch je pozitívny výsledok liečby nepravdepodobný, a preto sa REKOVELLE nemá podávať:

- primárne zlyhanie ovárií
- malformácia pohlavných orgánov nezlučiteľná s graviditou
- fibroidné nádory maternice nezlučiteľné s graviditou

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

REKOVELLE obsahuje účinnú gonadotropnú látku, ktorá môže spôsobiť mierne závažné až závažné nežiaduce reakcie a majú ho používať len lekári, ktorí sú oboznámení s problémami neplodnosti a ich liečbou.

Liečba gonadotropínmi si určitý čas vyžaduje osobitný prístup lekárov a ošetrojúceho zdravotníckeho personálu, ako aj dostupnosť vhodných monitorovacích zariadení. Bezpečné a účinné používanie REKOVELLE si vyžaduje pravidelné monitorovanie odpovede ovárií, a to buď ultrazvukom samotným, alebo v kombinácii s meraním hladiny estradiolu v sére. Dávka REKOVELLE je individuálna pre každú pacientku s cieľom získať odpoveď ovárií s priaznivým profilom bezpečnosti a účinnosti.

Jednotlivé pacientky môžu odpovedať na podanie FSH rôzne, u niektorých pacientok je odpoveď na podanie FSH nedostatočná a u iných je nadmerná.

Pred začatím liečby sa má posúdiť neplodnosť páru a majú sa vyhodnotiť predpokladané kontraindikácie gravidity. Pacientky sa majú vyšetriť najmä na hypotyreózu a hyperprolaktinémiu a má sa im poskytnúť špecifická liečba.

Použitie výsledkov získaných pomocou iných testov ako je ELECSYS AMH Plus immunoassay spoločnosti Roche na určenie dávky REKOVELLE sa neodporúča, pretože v súčasnej dobe neexistuje štandardizácia dostupných AMH testov.

U pacientok, ktoré podstupujú stimuláciu rastu folikulov môže dôjsť k zväčšeniu ovárií a k riziku vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu. Dodržiavaním odporúčanej dávky a schémy podávania a starostlivé monitorovanie liečby minimalizujú výskyt takýchto prípadov.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)

Určitý stupeň zväčšenia ovárií je očakávaným účinkom kontrolovanej ovariálnej stimulácie. Častejšie sa vyskytuje u žien so syndrómom polycystických ovárií a zvyčajne ustúpi bez liečby.

Na rozdiel od nekomplikovaného zväčšenia ovárií, OHSS je stav, ktorý sa môže prejavovať zvyšujúcimi sa stupňami závažnosti. Ide o výrazné zväčšenie ovárií, vysokú hladinu pohlavných steroidov v sére a zvýšenú permeabilitu ciev, čo môže mať za následok hromadenie tekutiny v peritoneálnych, pleurálnych a zriedkavo aj perikardiálnych dutinách.

Je dôležité zdôrazniť význam starostlivého a pravidelného monitorovania vývinu folikulov, aby sa znížilo riziko vzniku OHSS. V závažných prípadoch OHSS možno pozorovať nasledovné príznaky: bolesť brucha, diskomfort a distenzia, závažné zväčšenie ovárií, prírastok telesnej hmotnosti, dyspnoe, oligúria a gastrointestinálne symptómy, vrátane nauzey, vracania a hnačky. Klinické vyhodnotenie môže odhaliť hypovolémiu, hemokoncentráciu, porušenie rovnováhy elektrolytov, ascites, hemoperitoneum, pleurálnu efúziu, hydrotorax alebo akútnu dychovú tieseň. Závažný OHSS môže veľmi zriedkavo skomplikovať torzia ovárií alebo trombembolické príhody, ako sú pľúcna embólia, ischemická cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu.

Nadmerná ovariálna odpoveď na liečbu gonadotropínmi málokedy vedie k OHSS, pokiaľ sa nepodá hCG na spustenie záverečného dozrievania folikulov. Okrem toho, syndróm môže byť oveľa závažnejší a dlhodobejší v prípade, ak dôjde k otehotneniu. Preto je potrebné v prípadoch ovariálnej hyperstimulácie hCG nepodať a odporučiť pacientke, aby aspoň 4 dni nemala pohlavný styk alebo používala bariérové kontraceptívne metódy. OHSS môže rýchlo progredovať (za 24 hodín až niekoľko dní) a stať sa z lekárskeho hľadiska závažným. Najčastejšie sa vyskytuje po ukončení hormonálnej liečby. Taktiež môže dôjsť k rozvoju neskorého OHSS v dôsledku hormonálnych zmien počas tehotenstva. Vzhľadom na riziko vzniku OHSS treba pacientky sledovať najmenej dva týždne po spustení záverečného dozrievania folikulov.

Trombembolické príhody

U žien s nedávno prekonaným alebo pretrvávajúcim trombembolickým ochorením alebo u žien so všeobecne známymi rizikovými faktormi pre trombembolické príhody, ako osobná alebo rodinná anamnéza, závažná obezita (Body Mass Index > 30 kg/m²) alebo trombofília, môže byť počas alebo po liečbe gonadotropínmi zvýšené riziko cievnych alebo arteriálnych trombembolických príhod. Liečba gonadotropínmi môže ešte viac zvýšiť riziko zhoršenia alebo výskytu týchto príhod. U týchto žien je potrebné zvážiť prínos podávania gonadotropínov oproti rizikám. Treba však poznamenať, že samotná gravidita, ako aj OHSS, prinášajú tiež zvýšené riziko trombembolických príhod.

Torzia vaječníkov

U ART cyklov bol zaznamenaný výskyt ovariálnej torzie. Môže súvisieť s inými rizikovými faktormi, ako sú OHSS, gravidita, prekonaná brušná operácia, ovariálna torzia v anamnéze, cysta na vaječníku v minulosti, nedávna alebo pretrvávajúca cysta na vaječníku a polycystické vaječníky. Včasná diagnóza a okamžitá detorzia môžu zmierniť poškodenie ovárií spôsobené zníženým prívodom krvi.

Viacpočetná gravidita

Viacpočetná gravidita prináša so sebou zvýšené riziko nepriaznivých následkov pre matku a dieťa. U pacientok podstupujúcich metódy ART riziko viacpočetných gravidít súvisí hlavne s počtom prenesených embryí, ich kvalitou a vekom pacientky, hoci v ojedinelých prípadoch sa môžu z transferu jedného embrya vyvinúť dvojčiky. Pacientky sa majú pred začiatkom liečby oboznámiť s potenciálnym rizikom viacpočetnej gravidity.

Ukončenie gravidity

Incidencia spontánnych potratov alebo umelých potratov je vyššia u pacientok podrobujúcich sa kontrolovanej ovariálnej stimulácii pri ART než pri prirodzenom počatí.

Mimomaternicová gravidita

U žien s anamnézou ochorenia vajcovodov je zvýšené riziko mimomaternicového tehotenstva, či už ide o počatie spontánne alebo po liečbe neplodnosti. Prevalencia mimomaternicového tehotenstva po ART bola vyššia než v bežnej populácii.

Nádory reprodukčného systému

Pozoroval sa vznik nádorov na ováriách a v iných reprodukčných orgánoch, tak benígnych ako aj malígnych u žien, ktoré sa podrobili viacnásobným liečebným cyklom v liečbe infertility. Nie je preukázané, či liečba gonadotropínmi zvyšuje riziko týchto nádorov u neplodných žien.

Vrodené malformácie

Výskyt vrodených malformácií po ART môže byť v porovnaní s prirodzeným počatím mierne zvýšený. Pravdepodobne to môže byť zapríčinené rozdielmi v charakteristikách rodičov (napr. vek matky, charakter spermíí) a viacpočetnými graviditami.

Iné zdravotné ťažkosti

Pred začiatkom liečby s REKOVELLE treba zhodnotiť tiež zdravotné stavy, ktoré sú

kontraindikáciou gravidity.

Porucha funkcie obličiek a pečene

REKOVELLE sa neštudoval u pacientok so stredne závažnými a závažnými poruchami funkcie obličiek a pečene.

Obsah sodíka

REKOVELLE obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

S REKOVELLE sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie. Počas liečby s REKOVELLE neboli hlásené klinicky významné interakcie s inými liekmi, ani sa nepredpokladajú.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

REKOVELLE nie je indikovaný počas tehotenstva. Pri klinickom používaní gonadotropínov na kontrolovanú ovariálnu stimuláciu sa nezaznamenalo žiadne teratogénne riziko. Nie sú žiadne údaje o neúmyselnej expozícii tehotných žien REKOVELLE. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu s dávkami REKOVELLE vyššími ako je odporúčaná maximálna dávka pre človeka (pozri časť 5.3).

Dojčenie

REKOVELLE nie je indikovaný počas dojčenia.

Fertilita

REKOVELLE je indikovaný na použitie pri neplodnosti (pozri časť 4.1).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

REKOVELLE nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie pri liečbe s REKOVELLE sú bolesť hlavy, diskomfort v

panvovej oblasti, OHSS, bolesť v panvovej oblasti, nauzea, bolesť *adnexa uteri* a únava. Frekvencia týchto nežiaducich reakcií sa môže znížiť s opakovaním cyklov, ako to bolo pozorované v klinických skúšaníach.

Nežiaduce reakcie v tabuľkovej forme

Tabuľka nižšie (tabuľka 2) uvádza nežiaduce reakcie u pacientok liečených REKOVELLE v pivotných klinických skúšaníach podľa MedDRA triedy orgánových systémov a frekvencie: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V každej skupine sú nežiaduce reakcie prezentované v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie v pivotných klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Psychické poruchy		zmeny nálady
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	somnolencia závraty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	hnačka vracanie zápcha brušný diskomfort
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	OHSS bolesť v oblasti panvy bolesť adnexov uteru diskomfort v oblasti panvy	vaginálne krvácanie bolesť prsníkov citlivosť prsníkov