

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja nuspojava.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

REKOVELLE, 12 mikrograma/0,36 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu
REKOVELLE, 36 mikrograma/1,08 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu
REKOVELLE, 72 mikrograma/2,16 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rekovele, 12 mikrograma/0,36 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu

Jedan višedozni napunjeni pen sadrži 12 mikrograma folitropina delta* u 0,36 mL rastvora za injekciju.

Rekovele, 36 mikrograma/1,08 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu

Jedan višedozni napunjeni pen sadrži 36 mikrograma folitropina delta* u 1,08 mL rastvora za injekciju.

Rekovele, 72 mikrograma/2,16 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu

Jedan višedozni napunjeni pen sadrži 72 mikrograma folitropina delta* u 2,16 mL rastvora za injekciju.

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 33,3 mikrograma folitropina delta*.

* rekombinantni humani folikulo-stimulirajući hormon (FSH) proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u humanoj ćelijskoj liniji (PER.C6).

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom penu.

Bistar i bezbojan rastvor, čiji je pH 6,0-7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontrolisana stimulacija jajnika u cilju razvoja multiplih folikula kod žena koje su podvrgnute postupcima medicinski potpomognute oplodnje (MPO), kao što su *in vitro* oplodnja (engl. *in vitro fertilisation*, IVF) ili ciklus intracitoplazmatske injekcije sperme (engl. *intracytoplasmic sperm injection cycle*, ICSI).

4.2 Doziranje i način primjene

Potrebno je da se terapija započne pod nadzorom ljekara sa iskustvom u liječenju problema sa neplodnošću.

Doziranje

Doziranje lijeka Rekovele je individualizovano za svaku pacijenticu i usmjereno na dobijanje odgovora jajnika, što je povezano sa povoljnim profilom odnosa bezbjednosti i efikasnosti,

odnosno, sa ciljem da se dobije odgovarajući broj oocita i smanji broj intervencija da se spriječi sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS). Lijek Rekovelle se dozira u mikrogramima (pogledati dio 5.1). Režim doziranja je specifičan za lijek Rekovelle i doza u mikrogramima se ne može primijeniti na druge gonadotropine.

U prvom ciklusu terapije, individualna dnevna doza biti će određena na osnovu koncentracije anti-Müllerovog hormona (AMH) u serumu žene i njene tjelesne težine. Dozu treba određivati na osnovu skorašnjeg određivanja koncentracije AMH (odnosno u posljednjih 12 mjeseci) izmjerene pomoću sljedećih dijagnostičkih testova: ELECSYS AMH Plus imunotest proizvođača Roche (tj. test koji se koristio u razvojnim kliničkim ispitivanjima) (pogledati dio 4.4). Individualnu dnevnu dozu je potrebno održavati tokom perioda stimulacije. Za žene sa koncentracijom AMH <15 pmol/L dnevna doza je 12 mikrograma, nezavisno od tjelesne težine. Za žene sa koncentracijom AMH ≥15 pmol/L dnevna doza se smanjuje od 0,19 do 0,10 mikrograma/kg, sa povećanjem koncentracije AMH (Tabela 1). Dozu je potrebno zaokružiti na najbližih 0,33 mikrograma da bi odgovarala skali doziranja na penu. Maksimalna dnevna doza u prvom ciklusu liječenja je 12 mikrograma.

Za izračunavanje doze lijeka Rekovelle, potrebno je da se tjelesna težina izmjeri bez obuće i ogrtača, prije samog početka stimulacije.

Tabela 1. Režim doziranja

AMH (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
Stalna dnevna doza lijeka Rekovelle	12 µg	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10

µg/kg

Koncentraciju AMH je potrebno izraziti u pmol/L i zaokružiti na najbliži cijeli broj. Ako je koncentracija AMH izražena u ng/mL, koncentraciju je potrebno izraziti u pmol/L množenjem sa 7,14 (ng/mL x 7,14 = pmol/L) prije primjene.

µg: mikrogrami

Pacijentice sa potencijalnim pretjeranim odgovorom na terapiju (pacijentice sa AMH>35 pmol/L) nisu izučavane u protokolu terapije nishodnom regulacijom sa GnRH agonistom.

Vrijeme početka terapije lijekom Rekovelle zavisi od vrste protokola:

- u protokolu u kom se primjenjuje antagonist gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH), terapiju lijekom Rekovelle treba započeti 2. ili 3. dan nakon što započne menstrualno krvarenje;
- u protokolu u kom se primjenjuje terapija nishodnom regulacijom sa GnRH agonistom, terapiju lijekom Rekovelle treba započeti tačno 2. sedmice nakon primjene terapije sa agonistom.

Terapiju lijekom Rekovelle treba nastaviti dok se ne dostigne odgovarajući razvoj folikula (≥3 folikula ≥17 mm), što je u prosjeku do devetog ili desetog dana terapije (raspon od 5. do 20. dana). Zbog desenzitizacije hipofize izazvane agonistom GnRH, može biti potrebno duže trajanje stimulacije i stoga veća ukupna doza lijeka Rekovelle, da bi se postigao adekvatan folikularni odgovor. Pojedinačna injekcija sa 250 mikrograma rekombinantnog humanog horionskog gonadotropina (hCG) ili 5000 IU hCG, primjenjuje se da se indukuje završno sazrijevanje folikula. Kod pacijentkinja sa prekomjernim razvojem folikula (od ≥ 25 folikula ≥12 mm), terapiju lijekom Rekovelle treba obustaviti, bez pokretanja završnog sazrijevanja folikula pomoću hCG.

Kod narednih ciklusa terapije, dnevnu dozu lijeka Rekovelle treba održavati ili korigovati zavisno od odgovora jajnika pacijentice u prethodnom ciklusu. Ako je pacijentica imala odgovarajući odgovor jajnika u prethodnom ciklusu bez razvoja OHSS, potrebno je primijeniti istu dnevnu dozu. Ako je odgovor jajnika u prethodnom ciklusu bio preslab, potrebno je da se dnevna doza u sljedećem ciklusu poveća za 25% ili 50%, u skladu sa zabilježenim odgovorom. U slučaju prejakog odgovora jajnika u prethodnom ciklusu, potrebno je da se dnevna doza u sljedećem ciklusu smanji za 20% ili 33%, u skladu sa zabilježenim odgovorom. Kod pacijentica koje razviju OHSS ili kod kojih je u prethodnom ciklusu postojao rizik od OHSS-a, dnevna doza u sljedećem ciklusu je 33% manja od doze koja je primjenjena u ciklusu tokom koga se javio OHSS ili je postojao rizik od njegovog razvoja. Maksimalna dnevna doza je 24 mikrograma.

Starije pacijentice

Nema relevantne primjene lijeka Rekovelle u populaciji starijih pacijentica.

Pacijentice sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Bezbjednost, efikasnost i farmakokinetika lijeka Rekovelle kod pacijentica sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu posebno ispitivani u kliničkim ispitivanjima. Iako ograničeni, ovi podaci nisu ukazali na potrebu za drugačijim režimom doziranja lijeka Rekovelle u ovoj populaciji pacijentica (pogledati dio 4.4).

Pacijentice sa sindromom policističnih jajnika i anovulacijskim poremećajima

Pacijentice koje nemaju ovulaciju, a imaju sindrom policističnih jajnika nisu bile uključene u ispitivanje. Pacijentice koje imaju ovulaciju i policistične jajnike bile su uključene u kliničke studije (pogledati dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Rekovelle u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Lijek Rekovelle je namjenjen za supkutanu primjenu, po mogućnosti u trbušni zid. Potrebno je da se prva injekcija primjeni pod neposrednim nadzorom ljekara. Pacijentice je potrebno educirati o primjeni Rekovelle pena i primjene injekcije. Samo dobro motivisane, adekvatno obučene pacijentice kojima je dostupan savjet stručnjaka, smiju da samostalno primjene ovaj lijek.

Za uputstva o primjeni napunjenog pena, pogledati "Uputstvo za upotrebu".

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- uvećanje jajnika ili cista na jajnicima koja nije posljedica sindroma policističnih jajnika
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije (pogledati dio 4.4)
- karcinom jajnika, materice ili dojke (pogledati dio 4.4)

U sljedećim situacijama, nije vjerovatno da će ishod terapije biti povoljan, zbog čega se lijek Rekovelle ne smije primjenjivati:

- primarno zatajenje jajnika
- malformacije polnih organa koje nisu kompatibilne sa trudnoćom
- fibroidini tumori materice koji nisu kompatibilni sa trudnoćom

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu pacijentice.

Lijek Rekovelle sadrži snažnu gonadotropnu supstancu koja može da izazove blage do teške neželjene reakcije, pa ga smije primjenjivati samo ljekar koji je detaljno upoznat sa problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinima zahtjeva mnogo vremena ljekara i drugih zdravstvenih radnika, kao i dostupnost odgovarajućih uslova za praćenje. Bezbjedna i efikasna primjena lijeka Rekovelle iziskuje redovno praćenje odgovora jajnika pomoću samo ultrazvuka ili u kombinaciji sa mjerenjem koncentracija estradiola u serumu. Doza lijeka Rekovelle je individualno prilagođena za svaku pacijenticu, da bi se postigao odgovor jajnika sa povoljnim profilom odnosa bezbjednosti i efikasnosti. Moguće je da postoji određeni stepen varijabilnosti odgovora na primjenu FSH među pacijenticama, sa slabim odgovorom na FSH kod nekih i prekomjernim kod drugih.

Prije nego što se započne terapija, potrebno je da se neplodnost para adekvatno procjeni, kao i da se procjene moguće kontraindikacije za trudnoću. Kod pacijentica treba posebno provjeriti mogućnost postojanja hipotireoze i hiperprolaktemije i odrediti odgovarajuću specifičnu terapiju.

Ne preporučuje se korištenje rezultata dobijenih drugim testovima osim ELECSYS AMH Plus imunotesta proizvođača Roche za određivanja doze lijeka Rekovelle, budući da dostupni AMH testovi za sada nisu standardizovani.

Kod pacijentica koje su podvrgnute stimulaciji rasta folikula, može da dođe do uvećanja jajnika i postoji rizik od razvoja OHSS. Pridržavanje propisanih doza lijeka Rekovelle, postupanje po režimu primjene i pažljivo praćenje terapije će incidencu takvih događaja da svede na najmanju mjeru.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Određeni stepen uvećanja jajnika je očekivana posljedica kontrolisane stimulacije jajnika. Češće se javlja kod pacijentica sa sindromom policističnih jajnika i obično se povlači bez liječenja. Za razliku od nekomplikovanog uvećanja jajnika, OHSS je stanje koje se može manifestovati sa rastućim stepenima težine. Obuhvata izrazito uvećanje jajnika, velike vrijednosti polnih steroida u serumu i povećanu propustljivost krvnih sudova, što može da dovede do nakupljanja tečnosti u peritonealnoj, pleuralnoj i rijetko, perikardijalnoj šupljini.

Važno je naglasiti važnost pažljivog i redovnog praćenja razvoja folikula, da bi se smanjio rizik od OHSS. Sljedeći simptomi se mogu primjetiti u teškim slučajevima OHSS: bol, nelagoda i distenzija abdomena, izrazito uvećanje jajnika, povećanje tjelesne težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i dijareju. Klinička procjena može da otkrije hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, hemoperitoneum, pleuralne izljeve, hidrotoraks ili akutni plućni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može da bude praćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijski događaji kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar ili infarkt miokarda.

Prekomjerni odgovor jajnika na terapiju gonadotropinima rijetko dovodi do OHSS, osim ako se ne primjeni hCG radi indukcije konačnog sazrijevanja folikula. Uz to, ovaj sindrom može da bude teži i dugotrajniji ako dođe do trudnoće. Zbog toga, u slučaju hiperstimulacije jajnika, savjetuje se da se hCG ne primjeni i da se pacijentici savjetuje da se uzdrži od polnih odnosa ili da koristi mehaničke metode kontracepcije tokom najmanje 4 dana. OHSS može da napreduje brzo (od 24 sata do nekoliko dana) do ozbiljnog medicinskog događaja. Rani OHSS može da se javi u roku od 9 dana od indukcije konačnog sazrijevanja folikula. Kasni OHSS se može javiti kao posljedica hormonalnih promjena tokom trudnoće 10 ili više dana od indukcije konačnog sazrijevanja folikula. Zbog rizika od razvoja OHSS, potrebno je da se pacijentice prate tokom najmanje dvije sedmice nakon primjene hCG-a.

Tromboembolija

Žene koje su nedavno imale ili imaju tromboembolijsku bolest ili žene koje imaju opšte poznate faktore rizika za tromboemboliju, kao što su lična ili porodična anamneza, teška gojaznost (indeks tjelesne težine >30 kg/m²) ili trombofilija, mogu imati povećan rizik od venske ili arterijske tromboembolije tokom ili poslije terapije gonadotropinima. Terapija gonadotropinima može dodatno da poveća rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. Kod tih žena je potrebno da se procjeni odnos koristi i rizika od primjene gonadotropina. Potrebno je napomenuti da i sama trudnoća, kao i OHSS, nosi povećan rizik od tromboembolije.

Torzija jajnika

Pojava torzije jajnika zabilježena je kod primjene MPO ciklusa. To može da bude povezano sa drugim faktorima rizika kao što su OHSS, trudnoća, prethodna operacija abdomena, prethodni slučajevi torzije jajnika, prethodna ili postojeća cista na jajniku, kao i policistični jajnici. Oštećenje jajnika zbog smanjene prokrvljenosti može se ograničiti ranom dijagnozom i hitnom detorzijom.

Višestruke trudnoće

Višestruka trudnoća donosi povećan rizik od neželjenih ishoda za majku i neželjenih perinatalnih ishoda. Kod pacijentica koje su podvrgnute MPO postupcima, rizik od višestruke trudnoće je većinom povezan sa brojem prenesenih embriona, njihovim kvalitetom i godinama pacijentice, iako se

blizanačka trudnoća može u rijetkim slučajevima razviti i iz transfera samo jednog embriona. Prije početka terapije, potrebno je pacijentice upozoriti na mogući rizik od višestruke trudnoće.

Gubitak trudnoće

Incidenca gubitka trudnoće zbog spontanog pobačaja ili abortusa je veća kod pacijentica koje su podvrgnute kontrolisanoj stimulaciji jajnika u sklopu MPO postupaka, nego kod prirodnog začeća.

Ektopična trudnoća

Kod žena sa oboljenjima jajovoda u anamnezi postoji rizik od ektopične trudnoće, nezavisno od toga da je li trudnoća nastupila spontanim začećem ili poslije terapija neplodnosti. Zabilježeno je da je prevalenca ektopične trudnoće veća poslije MPO nego u opštoj populaciji.

Neoplazme reproduktivnog sistema

Zabilježeni su slučajevi neoplazmi jajnika i drugih organa reproduktivnog sistema, kako benignih tako i malignih, kod žena koje su bile podvrgnute višestrukim režimima liječenja neplodnosti. Nije utvrđeno da li terapija gonadotropinima povećava rizik za nastanak ovih tumora kod neplodnih žena.

Kongenitalne malformacije

Prevalenca kongenitalnih malformacija poslije MPO može da bude nešto veća nego u slučajevima spontanog začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u roditeljskim karakteristikama (npr. godine majke, karakteristike sperme) i višestruke trudnoće.

Druga medicinska stanja

Prije nego se započne terapija lijekom Rekovelle, potrebno je uzeti u obzir medicinska stanja koja predstavljaju kontraindikaciju za trudnoću.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Lijek Rekovelle nije ispitivan kod pacijentica sa umjerenim/teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Sadržaj natrijuma

Lijek Rekovelle sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa lijekom Rekovelle. Klinički značajne interakcije sa drugim lijekovima nisu ni prijavljene tokom terapije lijekom Rekovelle, niti se one očekuju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Rekovelle nije indikovano za primjenu u trudnoći. Nakon kontrolisane stimulacije jajnika kod kliničke primjene gonadotropina, nije prijavljen rizik od teratogenosti. Nema podataka o izloženosti trudnih žena u slučaju nehotečajne primjene lijeka Rekovelle. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost kod primjene lijeka Rekovelle u dozama većim od preporučene maksimalne doze za ljude (pogledati dio 5.3).

Dojenje

Lijek Rekovelle nije indikovano za primjenu tokom dojenja.

Plodnost

Lijek Rekovelle je indikovano za primjenu kod neplodnosti (pogledati dio 4.1).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Rekovelle nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Nuspojave

Sažetak bezbedonosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave tokom primjene lijeka Rekovelle su OHSS, glavobolja, bol u karlici, mučnina i umor. Učestalost ovih nuspojava može se smanjiti s ponavljanjem ciklusa liječenja kao što je to primjećeno u kliničkim ispitivanjima.

Tabelarni prikaz nuspojava

Tabela dole (Tabela 2) pokazuje nuspojave kod pacijentica na terapiji lijekom Rekovelle u kliničkim ispitivanjima, primjenjujući režim doziranja zasnovan na algoritmu. U svakoj kategoriji učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 2 Nuspojave u pivotalnim kliničkim ispitivanjima

Klasa organskog sistema	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Psihijatrijski poremećaji		Promjene raspoloženja
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Somnolencija Omaglica
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Dijareja Povraćanje Konstipacija Nelagoda u abdomenu ^a
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	OHSS Bol u karlici ^b	Vaginalno krvarenje Nelagoda u dojkama ^c
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	Umor	

^a Nelagoda u abdomenu uključuje bol u abdomenu/distenziju abdomena.

^b Bol u karlici uključuje nelagodu u karlici i bol adneksa materice.

^c Nelagoda u dojkama uključuje bol u dojkama, oticanje dojki, osjetljivost dojki i/ili bol u bradavicama.

Opis odabranih nuspojava

OHSS je intrinzički rizik kod stimulacije jajnika. Poznati gastrointestinalni simptomi povezani sa OHSS uključuju bol, nelagodu i distenziju abdomena, mučninu, povraćanje i dijareju. Torzija jajnika i tromboembolija poznati su kao rijetke komplikacije kod terapije stimulacijom jajnika (pogledati dio 4.4).

Imunogenost u smislu razvoja anti-FSH antitijela predstavlja mogući rizik kod terapije gonadotropinima (pogledati dio 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Učinak predoziranja nije poznat, ipak, postoji rizik od pojave OHSS (pogledati dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori polnog sistema, gonadotropini
ATC kod: G03GA10

Rekovelles je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Najvažnije dejstvo parenteralne primjene FSH je razvoj većeg broja zrelih folikula.

Folitropin delta je rekombinantni humani FSH. Sekvence aminokiselina u obje podjedinice FSH kod folitropina delta su identične sa sekvencama kod endogenog humanog FSH. Budući da je folitropin delta proizveden na humanoj ćelijskoj liniji PER.C6, profil glikozilacije je drugačiji nego kod folitropina alfa i folitropina beta.

Farmakodinamički učinci

Nakon svakodnevne primjene jednakih doza u IU lijeka Rekovelles i folitropina alfa, kako je određeno u *in vivo* bioispitivanju na pacovima (Steelman-Pohley ispitivanje), zabilježen je veći odgovor jajnika (odnosno estradiol, inhibin B i volumen folikula) kod pacijentica poslije primjene lijeka Rekovelles u poređenju sa folitropinom alfa. Kako bioispitivanje na pacovima ne mora u potpunosti da oslika potentnost FSH iz lijeka Rekovelles kod ljudi, lijek Rekovelles se dozira u mikrogramima, a ne u IU. Podaci iz kliničkog ispitivanja upućuju na to da dnevna doza od 10,0 [95% CI 9,2; 10,8] mikrograma lijeka Rekovelles za većinu pacijentica osigurava odgovor jajnika približan onom koji se postiže dozom od 150 IU/dan folitropina alfa.

Broj dobijenih oocita se povećava sa dozom lijeka Rekovelles i koncentracijom AMH u serumu. Nasuprot tome, sa povećanjem tjelesne težine opada broj dobijenih oocita (klinički značajno samo za doze lijeka Rekovelles manje od 12 mikrograma). Na osnovu ovoga, režim doziranja lijeka Rekovelles naveden je u dijelu 4.2.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Kliničko ispitivanje ESTHER-1 bilo je randomizovano, slijepo za procjenjivača, kontrolisano ispitivanje kod 1326 IVF/ICSI pacijentica. Ispitivanjem se poredio individualizovani režim doziranja lijeka Rekovelles gdje je dnevna doza određena za svaku pacijenticu i bila je stalna tokom stimulacije bez prilagođavanja (pogledati dio 4.2) sa folitropinom alfa određenim prema masenim jedinicama i početnom dozom od 11 mikrograma (150 IU) tokom prvih pet dana, poslije čega se od 6. dana stimulacije, doza prilagođavala zavisno od razvoja folikula u terapijskom protokolu sa antagonistom GnRH. Pacijentice su bile do 40 godina starosti i imale redovne menstrualne cikluse za koje se pretpostavljalo da uključuju ovulaciju. Transfer jedne blastociste 5. dana je bio obavezan, osim kod pacijentica starosti od 38-40 godina kod kojih je izveden transfer dvije blastociste ako nije bilo blastocista dobrog kvaliteta. Dva ko-primarna parametra praćenja efikasnosti bila su stopa tekućih trudnoća i stopa tekućih implantacija u novom ciklusu, što se definiše kao najmanje jedan intrauterini vijabilni fetus 10-11 sedmica poslije transfera, odnosno broj intrauterinih vijabilnih fetusa 10-11 sedmica poslije prenosa podijeljeno sa brojem prenesenih blastocista.

Kliničko ispitivanje je dokazalo da je lijek Rekovelles bio efektivan bar koliko i folitropin alfa u smislu stope tekućih trudnoća i stope tekućih implantacija, kako je prikazano u Tabeli 3.

Tabela 3 Stopa tekućih trudnoća i stopa tekućih implantacija u kliničkom ispitivanju ESTHER-1

	Lijek Rekovelles primjenjen prema individualizovanom režimu doziranja (N=665)	Folitropin alfa (N=661)	Razlika [95% CI]
Stopa tekućih	30,7%	31,6%	-0,9% [-5,9%; 4,1%]

trudnoća			
Stopa tekućih implantacija	35,2%	35,8%	-0,6% [-6,1%; 4,8%]

Populacija: sve randomizovane i izložene pacijentice

Uticaj režima doziranja lijeka Rekovelle zasnovanog na osnovu koncentracije AMH, ocjenjen je i kroz sekundarne parametre praćenja efikasnosti, kao što su odgovor jajnika i kontrola rizika od OHSS.

U ukupnoj populaciji ispitanica u kliničkom ispitivanju, srednja vrijednost broja dobijenih oocita bila je $10,0 \pm 5,6$ kod primjene lijeka Rekovelle (N=636) sa individualizovanim režimom doziranja i $10,4 \pm 6,5$ kod primjene folitropina alfa (N=643) sa početnom dozom od 150 IU poslije čega su slijedila prilagođavanja doza.

Među pacijenticama sa AMH ≥ 15 pmol/L, odgovor jajnika kod primjene lijeka Rekovelle (N=355), odnosno, folitropina alfa (N=353), bio je sljedeći: srednja vrijednost broja dobijenih oocita bila je $11,6 \pm 5,9$ i $13,3 \pm 6,9$, a udio pacijentica sa ≥ 20 oocita bio je 10,1% (36/355) i 15,6% (55/353).

Kod pacijentica koje imaju ovulaciju i policistične jajnike, a koje su podvrgnute ciklusu sa GnRH antagonistom, incidenca ranog umjerenog/teškog OHSS i/ili preventivnih intervencija za rani OHSS bila je 7,7% kod primjene lijeka Rekovelle i 26,7% kod primjene folitropina alfa.

U kontrolisanoj studiji koja je procjenjivala odgovor jajnika sa individualizovanim režimom doziranja lijeka Rekovelle kod pacijenata sa AMH ≤ 35 pmol/L, prosječni broj jajnih ćelija bio je $11,1 \pm 5,9$ u ciklusu sa GnRH agonistom (N=202) u poređenju sa $9,6 \pm 5,5$ u ciklusu sa GnRH antagonistom (N=204). Prosječno trajanje stimulacije lijekom Rekovelle bilo je $10,4 \pm 1,9$ dana u ciklusu sa GnRH agonistom u poređenju sa $8,8 \pm 1,8$ dana u ciklusu sa GnRH antagonistom.

Bezbjednost - imunogenost

Anti-FSH antitijela bila su mjerena prije doziranja i poslije doziranja kod pacijentica koje su bile podvrgnute do tri ponovljena terapijska ciklusa lijekom Rekovelle (665 pacijentica u 1. ciklusu kliničkog ispitivanja ESTHER-1, kao i 252 pacijentica u 2. ciklusu i 95 pacijentica u 3. ciklusu kliničkog ispitivanja ESTHER-2). Incidenca anti-FSH antitijela poslije terapije lijekom Rekovelle bila je 1,1% u 1. ciklusu, 0,8% u 2. ciklusu i 1,1% u 3. ciklusu. Ove stope su bile slične incidenci već postojećih anti-FSH antitijela prije izlaganja lijeku Rekovelle u 1. ciklusu koja je bila 1,4% i uporediva sa incidencom anti-FSH antitijela poslije terapije folitropinom alfa. Kod svih pacijentica sa anti-FSH antitijelima, titar je bio ispod nivoa detekcije ili vrlo mali i bez kapaciteta za neutralizaciju. Ponovljena terapija lijekom Rekovelle kod pacijentica sa već postojećim ili terapijom-indukovanim anti-FSH antitijelima, nije povećao titar antitijela i nije bio povezan sa smanjenim odgovorom jajnika, niti je uzrokovao nuspojave povezane sa imunološkim sistemom.

Iskustva u kliničkim ispitivanjima sa lijekom Rekovelle kod protokola sa produženom primjenom agonista GnRH su ograničena.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetički profil folitropina delta ispitan je kod zdravih ispitanica i IVF/ICSI pacijentica podvrgnutih kontrolisanoj stimulaciji jajnika. Kod ponovljene svakodnevne supkutane primjene, lijek Rekovelle postiže stanje dinamičke ravnoteže u roku od 6 do 7 dana sa trostruko većom koncentracijom u odnosu na koncentraciju poslije prve doze. Koncentracije cirkulišućeg folitropina delta obrnuto su proporcionalne tjelesnoj težini, što podržava individualizovano doziranje zasnovano na tjelesnoj težini. Folitropin delta dovodi do veće izloženosti nego folitropin alfa.

Apsorpcija

Nakon svakodnevne supkutane primjene lijeka Rekovelle, maksimalna koncentracija u serumu postiže se za 10 sati. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi oko 64%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije je oko 25 L poslije supkutane primjene, a volumen distribucije u stanju ravnoteže je 9 L poslije intravenske primjene. U rasponu terapijskih doza, izloženost folitropinu delta raste proporcionalno dozi.

Eliminacija

Poslije supkutane primjene, prividni klirens folitropina delta iznosi 0,6 L/h, a klirens poslije intravenske primjene je 0,3 L/h. Terminalno poluvrijeme eliminacije poslije jednokratne supkutane primjene iznosi 40 sati, a poslije višekratne supkutane primjene je 28 sati. Prividni klirens folitropina delta je nizak, odnosno, iznosi 0,6 L/h poslije višekratne supkutane primjene što vodi ka visokoj izloženosti. Očekuje se da se folitropin delta eliminiše slično drugim folitropinima, odnosno, uglavnom preko bubrega. Procijenjeno je da frakcija folitropina delta koja se izlučuje nepromjenjena u urinu iznosi 9%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lijeka kod ljudi. Predoziranje folitropinom delta dovelo je do farmakološke ili prekomjerne farmakološke aktivnosti. Kod pacova, folitropin delta je imao negativan uticaj na plodnost i rani embrionalni razvoj kada je primjenjena doza $\geq 0,8$ mikrograma/kg/dan, što je više od preporučene maksimalne doze za ljude. Značaj ovih nalaza za kliničku primjenu lijeka Rekovelle je ograničen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Fenol
Polisorbat 20
L-metionin
Natrijum-sulfat dekahidrat
Dinatrijum-fosfat dodekahidrat
Fosforna kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH)
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja lijeka: 28 dana kada se čuva na temperaturi do 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek Rekovelle se može izvaditi iz frižidera, bez ponovnog vraćanja u frižider, i čuvati na temperaturi do 25°C tokom najviše 3 mjeseca, što uključuje period nakon prve primjene. Nakon toga se mora ukloniti.

Za uslove čuvanja nakon prve primjene lijeka, pogledati dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Rekovelle, 12 mikrograma/0,36 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu:

Višedozni uložak od 3 mL (staklo tip I) sa klipom (halobutil guma) i zatvaračem (aluminijum) sa oblogom (guma). Svaki uložak sadrži 0,36 mL rastvora za injekciju.

Pakovanje čini 1 višedozni napunjeni pen i 3 igle za pen za injekciju (nerđajući čelik).

Rekovelte, 36 mikrograma/1,08 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu:

Višedozni uložak od 3 mL (staklo tip I) sa klipom (halobutil guma) i zatvaračem (aluminijum) sa oblogom (guma). Svaki uložak sadrži 1,08 mL rastvora za injekciju.

Pakovanje čini 1 višedozni napunjeni pen i 9 igala za injekciju (nerđajući čelik).

Rekovelte, 72 mikrograma/2,16 mL, rastvor za injekciju u napunjenom penu:

Višedozni uložak od 3 mL (staklo tip I) sa klipom (halobutil guma) i zatvaračem (aluminijum) sa oblogom (guma). Svaki uložak sadrži 2,16 mL rastvora za injekciju.

Pakovanje čini 1 višedozni napunjeni pen i 15 igala za pen za injekciju (nerđajući čelik).

6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje

Rastvor za injekciju se ne smije primjeniti ukoliko sadrži vidljive čestice ili nije bistar.

Mora se postupati u skladu sa uputstvom za upotrebu pena. Odmah poslije primjene injekcije, iskorištenu iglu treba ukloniti.

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

Ferring GmbH
Wittland 11, 24109 Kiel, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja u promet):

Ferring GmbH
Wittland 11, 24109 Kiel, Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

CLINRES FARMACIJA d.o.o.
Alipašina 29, 71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rekovelte, 12 mikrograma/0,36mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu: 04-07.3-1-11450/20 od 25.03.2022

Rekovelte, 36 mikrograma/1,08 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu: 04-07.3-1-11451/20 od 25.03.2022

Rekovelte, 72 mikrograma/2,16 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu: 04-07.3-1-11452/20 od 25.03.2022

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 21.05.2024.