

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ **Tento přípravek podléhá dalšímu sledování.** Umožní to rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zivafert 5 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Injekční lahvička s práškem obsahuje:
gonadotropinum chorionicum 5 000 IU, vyrobený z lidské moči

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
Prášek v injekční lahvičce: bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (0,9% chlorid sodný): čirý a bezbarvý roztok.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ke spuštění ovulace u žen trpících anovulací nebo oligoovulací a indukci luteinizace po stimulaci růstu folikulů.

Pro techniku asistované reprodukce (ART), jako je *in vitro* fertilizace: spuštění konečného zrání folikulu a luteinizace po stimulaci růstu folikulů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou infertility.

Dávkování

Ženy trpící anovulací nebo oligoovulací: Jedna injekční lahvička (5 000 IU) nebo dvě injekční lahvičky (10 000 IU) přípravku Zivafert se podávají 24 až 48 hodin po dosažení optimální stimulace růstu folikulů. Pacientce se doporučí, aby měla v den podání injekce přípravku

Zivafert a v následující den pohlavní styk.

U techniky asistované reprodukce, jako je *in vitro* fertilizace (IVF): Jedna injekční lahvička (5 000 IU) nebo dvě injekční lahvičky (10 000 IU) přípravku Zivafert se podávají 24 až 48 hodin po posledním podání přípravku s FSH nebo hMG, tj. když je dosaženo optimální stimulace růstu folikulů.

Pediatrická populace

Přípravek není určen pro pediatrické použití.

Způsob podání

Po rekonstituci prášku rozpouštědlem má být roztok podán okamžitě intramuskulární nebo subkutánní injekcí. Veškerý nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Nekompenzované negonadální endokrinopatie (např. poruchy štítné žlázy, nadledvin nebo hypofýzy).

Nádory prsu, dělohy, vaječnicků.

Abnormální (nemenstruační) vaginální krvácení neznámé etiologie.

Přípravek Zivafert nemá být použit, pokud nelze dosáhnout účinné odpovědi, například v případě primárního selhání vaječnicků.

Malformace reprodukčních orgánů neslučitelné s těhotenstvím.

Fibroidní nádory dělohy neslučitelné s těhotenstvím.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ovlivnění testů ze séra nebo moči:

Po podání může přípravek Zivafert po dobu až deseti dní interferovat s imunologickým stanovením hCG v séru nebo v moči, což může vést k falešně pozitivnímu těhotenskému testu.

Hypersenzitivní reakce:

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, generalizované i lokální; anafylaxe; a angioedém. Při podezření na hypersenzitivní reakci přerušete léčbu přípravkem Zivafert a zvažte další možné příčiny příhody (viz bod 4.3).

Ektopické těhotenství:

Infertilní ženy podstupující techniky asistované reprodukce (ART) mají zvýšený výskyt ektopického těhotenství. Proto je důležité včas na ultrazvuku potvrdit, že těhotenství je intrauterinní. Před léčbou pacientek s nedostatečnou endogenní stimulací gonád má být provedeno vyšetření, aby se vyloučily anatomické abnormality pohlavních orgánů nebo negonadální endokrinopatie (např. poruchy štítné žlázy nebo nadledvin, diabetes). Stanovením hladin gonadotropinu je třeba vyloučit primární selhání vaječnicků.

Vícečetné těhotenství a porod a potrat:

U těhotenství po indukci ovulace gonadotropními přípravky je zvýšené riziko potratů a vícečetných těhotenství. Vícečetné těhotenství, zejména s větším počtem plodů, znamená zvýšené riziko pro matku i plod. Rodiče mají být před zahájením léčby poučeni o možných rizicích vícečetného těhotenství.

Kongenitální malformace:

Incidence kongenitálních malformací po technikách asistované reprodukce (ART) může být vyšší než po spontánním otěhotnění. Předpokládá se, že je to způsobeno faktory přispívajícími k infertilitě (např. věk matky, vlastnosti spermií) a zvýšeným výskytem vícečetných těhotenství.

Cévní komplikace:

Po léčbě gonadotropiny, včetně léčby přípravkem Zivafert, byly hlášeny tromboembolické příhody, a to jak ve spojení s ovariálním hyperstimulačním syndromem OHSS, tak i bez něj. Intravaskulární trombóza, která může pocházet z žilních nebo arteriálních cév, může mít za následek snížený průtok krve do životně důležitých orgánů nebo končetin. Ženy s všeobecně známými rizikovými faktory pro trombózu, jako je osobní či rodinná anamnéza, těžká obezita nebo trombofilie, mohou mít během léčby nebo po léčbě gonadotropiny zvýšené riziko žilních nebo arteriálních tromboembolických příhod. U těchto žen je třeba zvážit výhody léčby IVF v porovnání s riziky. Je však třeba poznamenat, že samotné těhotenství s sebou také nese zvýšené riziko trombózy.

Benigní a maligní novotvary:

U žen, které podstoupily opakovanou léčbu infertility, byla zaznamenána nádorová onemocnění vaječníků a jiných částí reprodukčního systému, benigní i maligní. Účinek gonadotropinů na vývoj benigních a maligních novotvarů u infertilních žen nebyl dosud stanoven.

Lékařské prohlídky:

Po dobu až deseti dnů po podání přípravku Zivafert může být výsledek těhotenského testu falešně pozitivní.

Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS):

OHSS je zdravotní stav odlišný od nekomplikovaného zvětšení vaječníků. Klinické známky a příznaky mírného a středně závažného OHSS jsou bolest břicha, nauzea, průjem, mírné až střední zvětšení vaječníků a ovariální cysty. Těžký OHSS může být život ohrožující. Klinické známky a příznaky těžkého OHSS jsou velké ovariální cysty, akutní bolest břicha, ascites, pleurální výpotek, hydrotorax, dyspnoe, oligurie, hematologické abnormality a nárůst tělesné hmotnosti. V ojedinělých případech může v souvislosti s OHSS dojít k žilní nebo arteriální trombóze. V souvislosti s OHSS byly také hlášeny přechodné abnormality testů jaterních funkcí naznačující jaterní dysfunkci s morfologickými změnami u jaterní biopsie nebo bez nich.

OHSS může být způsoben podáním lidského choriového gonadotropinu (hCG) a těhotenstvím (endogenní hCG). Časný OHSS obvykle nastává do 10 dnů po podání hCG a může být spojen s nadměrnou ovariální odpovědí na stimulaci gonadotropiny. Pozdní OHSS se objevuje více než 10 dní po podání hCG v důsledku hormonálních změn s těhotenstvím. Vzhledem k riziku vzniku OHSS mají být pacientky sledovány alespoň dva týdny po podání hCG.

Ženy se známými rizikovými faktory pro vysokou ovariální odpověď mohou být zvláště náchylné k rozvoji OHSS během léčby přípravkem Zivafert nebo po ní. U žen, které procházejí prvním cyklem stimulace vaječníků a u nichž jsou rizikové faktory známy pouze částečně, se doporučuje pečlivé sledování časných známek a příznaků OHSS.

Aby se snížilo riziko OHSS, má být před léčbou a v pravidelných intervalech během léčby prováděno ultrasonografické hodnocení vývoje folikulů. Užitečné může být také současné stanovení hladin estradiolu v séru. U technik asistované reprodukce existuje zvýšené riziko OHSS při 18 nebo více folikulech o průměru 11 mm nebo větším. Pokud je folikulů celkem 30 nebo více, doporučuje se podávání hCG zastavit.

Ke snížení rizika OHSS je důležité dodržování doporučeného dávkování přípravku Zivafert a léčebného režimu a pečlivé sledování odpovědi vaječníků. Pokud se rozvine OHSS, má být zahájena a dodržována standardní a vhodná léčba OHSS.

Torze vaječniku:

Po léčbě gonadotropiny, včetně léčby přípravkem Zivafert, byla hlášena torze vaječniku. Torze vaječniku může souviset s jinými stavy, jako je OHSS, těhotenství, předchozí operace břicha, torze vaječniku v anamnéze a předchozí nebo současné ovariální cysty. Poškození vaječniku v důsledku sníženého přívodu krve může být omezeno včasnou diagnostikou a okamžitou detorzí.

Sledovatelnost:

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Dodatečné informace:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 ml rekonstituovaném roztoku, takže je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s přípravkem Zivafert; nebyly však hlášeny žádné klinicky významné lékové interakce.

HCG může zkříženě reagovat při radioimunitním testu gonadotropinů, zejména luteinizačního hormonu. Pokud je požadována hladina gonadotropinu, mají lékaři informovat laboratoř, že pacientky užívají HCG.

Po dobu až 10 dnů po podání přípravku Zivafert může být výsledek těhotenského testu falešně pozitivní.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné indikace pro použití přípravku Zivafert během těhotenství. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici v těhotenství. Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Přípravek Zivafert není indikován v období kojení. Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování lidského choriového gonadotropinu do mléka.

Fertilita

Přípravek Zivafert je indikován pro použití při infertilitě (viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zivafert nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek Zivafert může způsobit reakce v místě vpichu, které jsou obvykle mírné a přechodné. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS), který lze ve většině případů úspěšně zvládnout, pokud je okamžitě rozpoznán a léčen (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle frekvenční konvence MedDRA a databáze tříd orgánových systémů.

V rámci jednotlivých tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvencí, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uváděny jako první, a to podle následujících pravidel:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Časté	Lokální hypersenzitivní reakce
Vzácné	Generalizovaná vyrážka nebo horečka, hypersenzitivní reakce, anafylaktická reakce

Gastrointestinální poruchy

Časté	Bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem
Méně časté	Ascites

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté	Modřiny, bolest, zarudnutí, otoky a svědění v místě vpichu, edém
Méně časté	Únava

Poruchy nervového systému

Časté	Bolest hlavy
-------	--------------

Psychiatrické poruchy

Časté	Změny nálady
Méně časté	Agitovanost

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté	Mírný nebo středně těžký OHSS, bolestivá prsa, cysty na vaječnicích
-------	---

Méně časté	Těžký OHSS
Vzácné	Ruptura ovariální cisty
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>	
Méně časté	Pleurální výpotek spojený s těžkým OHSS
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	
Vzácné	Angioedém
<u>Vyšetření</u>	
Méně časté	Nárůst tělesné hmotnosti spojený s těžkým OHSS
<u>Cévní poruchy</u>	
Vzácné	Tromboembolismus spojený s OHSS

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxicita lidského choriového gonadotropního hormonu je velmi nízká. Příliš vysoká dávka však může vést k hyperstimulaci vaječníků (viz OHSS, bod 4.4).

Léčba:

V případě předávkování má ženy vyšetřit lékař na příznaky naznačující OHSS (viz bod 4.4). U žen s mírným nebo středně těžkým OHSS může být nutné sledování příjmu a výdeje tekutin. Může být zapotřebí provést paracentézu ascitu. U žen se závažným OHSS má také být monitorován příjem a výdej tekutin, dále je třeba zvážit tromboprolaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Užitečný vodítkem pro stupeň deplece intravaskulárního objemu je hematokrit. U žen, u nichž není možné dosáhnout uspokojivého tlumení bolesti nebo zajistit dostatečný příjem tekutin z důvodu nauzey nebo které mají kritický OHSS, mají být monitorovány vitální funkce a zvážena hospitalizace.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, gonadotropiny ATC kód: G03GA01

Zivafert je přípravek obsahující lidský choriový gonadotropin získaný z moči těhotných žen.

Zivafert stimuluje steroidogenezi v gonádách, což má biologický účinek podobný LH (luteinizační hormon). Zivafert podporuje produkci estrogenů a progesteronu po ovulaci.

Ve srovnávací klinické studii zahrnující 147 infertilních žen ve věku 18–39 let, jejichž BMI byl mezi 18 a 30 kg/m², bazální FSH <10 mIU/ml, s pravidelným menstruačním cyklem a oběma vaječníky, které podstoupily kontrolovanou ovariální stimulaci podle standardního dlouhého protokolu s agonisty GnRH, bylo podání dávky 10 000 IU přípravku Zivafert pro indukci konečného zrání folikulů a časné luteinizace stejně účinné jako 250 µg rekombinantního hCG. Při použití HP-hCG nebyl počet získaných oocytů nižší než při použití r-hCG: průměrný počet byl 13,3 (6,8) u HP-hCG a 12,5 (5,8) ve skupině r-hCG (p = 0,49) s 95 % CI (-1,34; 2,77).

HCG je lidského původu, a proto se neočekává tvorba protilátek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Zivafert po subkutánním podání vykazuje velkou interindividuální variabilitu. Po jedné subkutánní injekci 10 000 IU je maximální sérové hladiny hCG dosaženo přibližně 16 hodin po injekci. Maximální koncentrace hCG (C_{max}) dosáhly 338 ± 100 IU/l při AUC_{0-t} $22\,989 \pm 4\,802$ IUxh/l. Poté se hladina v séru snižuje s biologickým poločasem přibližně 37 hodin. Po podání je hCG vylučován převážně ledvinami.

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie u pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S přípravkem Zivafert nebyly provedeny žádné neklinické studie.

Nejsou k dispozici žádné předklinické údaje relevantní pro předepisujícího lékaře, jež by doplňovaly údaje, které jsou již obsaženy v jiných částech souhrnu údajů o přípravku.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomocné látky:

Injekční lahvička s práškem: monohydrát laktosy.

Předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem: chlorid sodný, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k neexistenci studií kompatibility nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivy. Je to zvláště důležité u léků, které stimulují ovulaci (např. hMG) nebo obsahují kortison, zejména ve vysokých dávkách.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci musí být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Lahvičku a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 balení obsahuje:

Prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) uzavřené pryžovou zátkou, kterou přidržuje odnímatelné víčko.

1 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I), 1 dlouhá jehla pro rekonstituci a intramuskulární injekci a 1 krátká jehla pro subkutánní injekci.

Vícečetné balení obsahující 2 balení po 5 injekčních lahvičkách + 5 předplněných injekčních stříkačkách s rozpouštědlem, jak je popsáno výše.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok musí být připraven bezprostředně před podáním.

Každá lahvička je pouze na jedno použití. Tento léčivý přípravek musí být rekonstituován za aseptických podmínek.

Zivafert musí být rekonstituován pouze s rozpouštědlem dodaným v balení.

Před rekonstitucí si umyjte si ruce a použijte čistý povrch.

Všechny následující části položte na čistý povrch:

- dva vatové tampóny navlhčené alkoholem (nejsou součástí balení),
- jednu lahvičku obsahující prášek přípravku Zivafert
- jedno rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce,
- jednu dlouhou jehlu na rekonstituci a na intramuskulární injekci,
- jednu krátkou jehlu na subkutánní injekci.

Rekonstituce injekčního roztoku

Připravte injekční roztok:

Z předplněné injekční stříkačky sejměte pouze kryt, nasad'te rekonstituční jehlu (dlouhou jehlu) na injekční stříkačku a zkontrolujte, zda je jehla správně umístěna, aby nedošlo k úniku roztoku.

V případě úniku roztoku zkuste jehlu lépe upevnit mírným otáčením.

1. Odstraňte barevný plastový kryt z injekční lahvičky obsahující prášek přípravku Zivafert a pryžovou část víčka vydezinfikujte vatovým tampónem navlhčeným alkoholem.

2. Uchopte stříkačku a pomalu vstříkněte přes pryžovou zátku rozpouštědlo do injekční lahvičky s práškem.

3. **NETŘEPEJTE**, lehce převalujte injekční lahvičku mezi rukama, dokud se prášek úplně nerozpustí, a dávejte pozor, aby se nevytvořila pěna.

4. Jakmile se prášek rozpustí (což obvykle nastane okamžitě), pomalu natáhněte roztok do injekční stříkačky:

- Otočte lahvičku dnem vzhůru s jehlou stále zasunutou.
- Špička jehly musí být pod hladinou tekutiny.
- Lehce vytahujte píst a natáhněte veškerý roztok do injekční stříkačky.
- Zkontrolujte, zda je rekonstituovaný roztok čirý a bezbarvý.

Příprava vyšších dávek

- Vyšší dávky 10 000 IU lze dosáhnout použitím dvou injekčních lahviček s práškem. Po výše uvedeném kroku 4 natáhněte rekonstituovaný obsah první injekční lahvičky zpět do stříkačky a pomalu jej vstříkněte do druhé injekční lahvičky s práškem. Opakujte kroky 2 až 4 u druhé injekční lahvičky.
- Při použití několika injekčních lahviček s práškem bude množství lidského choriového gonadotropinu obsaženého v 1 ml rekonstituovaného roztoku následující:

Zivafert 5 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok			
Počet lahviček	použitých	Celkové množství gonadotropinu v 1 ml roztoku	lidského choriového
1		5 000 IU	
2		10 000 IU	

Roztok musí být čirý a bezbarvý.

Všechny použité součásti zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky (po ukončení aplikace musí být všechny jehly a prázdné injekční stříkačky odloženy

do vhodné nádoby na ostré předměty).

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

IBSA Slovakia s.r.o.

Mýtna 42,

811 07 Bratislava

Slovenská republika

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

56/402/19-C

9 DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 5. 2021

10 DATUM REVIZE TEXTU

13. 10. 2021