

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elonva 100 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Elonva 150 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Elonva 100 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Każda ampułkostrzykawka zawiera 100 mikrogramów koryfolitropiny alfa* w 0,5 ml roztworze do wstrzykiwań.

Elonva 150 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Każda ampułkostrzykawka zawiera 150 mikrogramów koryfolitropiny alfa* w 0,5 ml roztworze do wstrzykiwań.

*koryfolitropina alfa jest glikoproteiną wytwarzaną w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodami rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

W jednej dawce tego produktu leczniczego podanej we wstrzyknięciu znajduje się mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy że produkt praktycznie nie zawiera sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór wodny klarowny i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Elonva jest wskazany do stosowania w kontrolowanej stymulacji jajników (ang. Controlled Ovarian Stimulation – COS) w skojarzeniu z antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny przysadkowe (ang. Gonadotropin Releasing Hormone – GnRH) w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie Techniki Wspomaganej Rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technology – ART).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Elonva powinien być podawany przez specjalistę mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

U kobiet w wieku rozrodczym dawkę produktu Elonva ustala się na podstawie masy ciała i wieku.

- Pojedyncza dawka 100 mikrogramów jest zalecana dla kobiet w wieku 36 lat lub młodszych, o masie ciała mniejszej lub równej 60 kilogramów.
- Pojedyncza dawka 150 mikrogramów jest zalecana dla kobiet:

- o masie ciała większej niż 60 kilogramów, niezależnie od wieku.
- o masie ciała większej lub równej 50 kilogramów, w wieku powyżej 36 lat.

Kobiety w wieku powyżej 36 lat i masie ciała mniejszej niż 50 kilogramów nie były włączone do badań.

		Masa ciała		
		Poniżej 50 kg	50 – 60 kg	Ponad 60 kg
Wiek	36 lat lub mniej	100 mikrogramów	100 mikrogramów	150 mikrogramów
	Powyżej 36 lat	Nie badano	150 mikrogramów	150 mikrogramów

Zalecane dawki produktu Elonva określono wyłącznie dla cyklu leczenia z zastosowaniem antagonisty GnRH, który podawano począwszy od 5. lub 6. dnia stymulacji (patrz także punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Stymulacja dzień 1:

Produkt Elonva należy podawać w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego, najlepiej w ścianę brzucha, we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięczkowego.

Stymulacja dzień 5 lub 6:

Leczenie antagonistą GnRH najlepiej rozpocząć w 5. lub 6. dniu stymulacji w zależności od odpowiedzi jajników, np. liczby i rozmiaru pęcherzyków jajnikowych. Pomocne może być również jednoczesne oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy krwi. Antagonistę GnRH stosuje się w celu zapobiegnięcia przedwczesnemu uwalnianiu hormonu luteinizującego (LH).

Stymulacja dzień 8:

Siedem dni po podaniu produktu leczniczego Elonva w pierwszym dniu stymulacji można kontynuować kontrolowaną stymulację jajników podając codziennie wstrzyknięcia (rekombinowanego) hormonu folikulotropowego (Follicle Stimulating Hormone – [recFSH]), aż do osiągnięcia kryterium zainicjowania ostatecznej fazy dojrzewania komórek jajowych (3 pęcherzyki ≥ 17 mm). Dawka dobową recFSH może zależeć od odpowiedzi jajników. U pacjentek z prawidłową odpowiedzią na leczenie zalecana dawka dobową wynosi 150 j.m. recFSH. W zależności od odpowiedzi jajników można ominąć dawkę recFSH przypadającą w dniu podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Zgodnie z ogólną zasadą przyjmuje się, że pęcherzyki osiągają odpowiedni etap rozwoju zazwyczaj około dziewiątego dnia leczenia (przedział czasowy wynosi od 6 do 18 dni).

Z chwilą gdy co najmniej 3 pęcherzyki osiągną średnicę ≥ 17 mm, należy jeszcze tego samego dnia lub najpóźniej w dniu następnym podać jednorazowo we wstrzyknięciu od 5000 do 10 000 j.m. hCG w celu pobudzenia ostatecznego dojrzewania oocytów. W przypadku nadmiernej odpowiedzi jajników w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.4.

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentek z niewydolnością nerek. Ze względu na fakt, iż tempo eliminacji koryfolitropiny alfa u pacjentek z niewydolnością nerek może być zmniejszone, nie zaleca się stosowania produktu Elonva u tych kobiet (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Mimo braku danych dotyczących stosowania produktu u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby, jest mało prawdopodobne, by nieprawidłowa czynność tego narządu miała wpływ na eliminację koryfolitropiny alfa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Zastosowanie produktu Elonva u dzieci nie wchodzi w zakres zarejestrowanych wskazań.

Sposób podawania

Podskórne wstrzyknięcie produktu Elonva może być wykonywane samodzielnie przez kobietę lub jej partnera, po uprzednim szczegółowym poinstruowaniu przez lekarza. Samodzielne podawanie produktu Elonva można zalecić wyłącznie kobietom o silnej motywacji do leczenia, po odpowiednim przeszkoleniu i z łatwym dostępem do fachowego poradnictwa.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nowotwory jajników, piersi, macicy, przysadki lub podwzgórza.
- Nieprawidłowe (inne niż menstruacyjne) krwawienie z pochwy bez znanej/rozpoznanej przyczyny.
- Pierwotna niewydolność jajników.
- Torbiele lub powiększenie jajników.
- Włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
- Czynniki ryzyka zespołu hiperstymulacji jajników:
 - Przebyty zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS) w wywiadzie.
 - Jeśli w poprzednim cyklu kontrolowanej stymulacji jajników doszło do wytworzenia więcej niż 30 pęcherzyków o średnicy ≥ 11 mm w badaniu USG.
 - Liczba pęcherzyków antralnych > 20 .
 - Zespół policystycznych (wielotorbielowatych) jajników (ang. Polycystic ovarian syndrome – PCOS).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena niepłodności przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać szczegółowej oceny rodzaju niepłodności u danej pary. U pacjentek szczególną uwagę należy zwrócić na niedoczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, hiperprolaktynemię oraz guzy przysadki lub podwzgórza i, w razie konieczności, zastosować właściwe leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Elonva należy także przeprowadzić ocenę pod kątem występowania zaburzeń stanowiących przeciwwskazanie do ciąży.

Dawkowanie w trakcie cyklu stymulacji

Produkt Elonva jest wskazany wyłącznie do pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego. Kolejne wstrzyknięcia produktu Elonva nie mogą być wykonywane w tym samym cyklu leczenia. (Patrz także punkt 4.2).

Po podaniu produktu Elonva nie należy podawać dodatkowo żadnych produktów zawierających FSH przed 8. dniem stymulacji (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

U pacjentek z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek tempo eliminacji koryfolitropiny alfa może być zmniejszone (patrz punkty 4.2 i 5.2). Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Elonva u tych pacjentek.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z agonistą GnRH

Dane dotyczące leczenia produktem Elonva w skojarzeniu z agonistą GnRH są ograniczone. Wyniki niewielkiego badania klinicznego bez grupy kontrolnej wskazują na silniejszą odpowiedź jajników w porównaniu do skojarzenia z antagonistą GnRH. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Elonva w skojarzeniu z agonistą GnRH (patrz punkt 4.2).

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)

OHSS jest stanem klinicznym różnym od niepowikłanego powiększenia jajników. Objawy przedmiotowe i podmiotowe łagodnego i umiarkowanego OHSS obejmują ból brzucha, nudności, biegunkę, łagodne lub umiarkowane powiększenie jajników oraz torbiele jajników. Ciężki OHSS może zagrażać życiu pacjentki. Do klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiego OHSS należą duże torbiele jajników, ostry ból brzucha, płyn w otrzewnej, wysięk opłucnowy, płyn w opłucnej, duszność, skąpomocz, nieprawidłowości hematologiczne oraz zwiększenie masy ciała. W rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany wystąpieniem zakrzepów żylnych lub tętniczych. Zgłaszano również przypadki OHSS z towarzyszącymi przemijającymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby świadczącymi o zaburzeniach czynności wątroby i z obecnością lub bez zmian morfologicznych w biopsjach wątroby.

OHSS może być spowodowany podaniem hCG oraz przez ciążę (endogenne hCG). Wczesne objawy OHSS występują na ogół w ciągu 10 dni po podaniu hCG i mogą być związane z nadmierną odpowiedzią jajników na stymulację gonadotropiną. Późny OHSS występuje po ponad 10 dniach po podaniu hCG jako następstwo zmian hormonalnych pojawiających się w ciąży. Ze względu na ryzyko wystąpienia OHSS należy kontrolować pacjentki przez co najmniej dwa tygodnie po podaniu hCG.

Kobiety, u których stwierdza się obecność czynników ryzyka wzmożonej odpowiedzi jajników, mogą być szczególnie podatne na wystąpienie OHSS po leczeniu produktem Elonva. W pierwszym cyklu stymulacji jajników u kobiet, u których tylko częściowo znane są czynniki ryzyka, zaleca się ścisłą obserwację pod kątem występowania wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów OHSS.

Należy postępować zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w celu zmniejszenia ryzyka OHSS podczas stosowania techniki wspomaganego rozrodu (ART). Przestrzeganie zalecanej dawki produktu Elonva i schematu leczenia oraz dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników jest ważne, aby zmniejszyć ryzyko OHSS. Aby monitorować ryzyko OHSS, zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych rozwoju pęcherzyków przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach w trakcie leczenia; pomocne może być także jednoczesne oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy krwi. W przypadku stosowania techniki wspomaganego rozrodu (ART) istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia OHSS w postaci 18 lub więcej pęcherzyków o średnicy 11 mm lub większej.

W razie wystąpienia OHSS należy rozpocząć i prowadzić standardowe, odpowiednie leczenie przewidziane w OHSS.

Skret jajnika

Zgłaszano przypadki skrętu jajnika po leczeniu gonadotropinami, w tym również produktem Elonva. Skręt jajnika może być związany z występowaniem innych zaburzeń, takich jak OHSS, ciąża, przebyte wcześniej operacje jamy brzusznej, skręt jajnika w wywiadzie oraz torbiel jajnika stwierdzona obecnie lub w przeszłości. Ryzyko uszkodzenia jajnika w wyniku ograniczenia dopływu krwi można zmniejszyć dzięki wczesnej diagnostyce i natychmiastowemu wykonaniu zabiegu odprowadzenia skrętu jajnika.

Ciąża mnoga

Ciąże mnogie oraz porody mnogie opisywano w przypadku wszystkich metod leczenia gonadotropinami, w tym także stosowania produktu Elonva. Należy pouczyć kobietę i jej partnera o potencjalnym ryzyku dla matki (powikłania podczas ciąży i porodu) oraz dla noworodka (niska masa urodzeniowa) przed rozpoczęciem leczenia. U kobiet poddawanych zabiegom ART ryzyko ciąży mnogiej wynika głównie z liczby przenoszonych zarodków.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet bezpłodnych poddawanych zabiegom ART częstość występowania ciąży pozamacicznej jest podwyższona. Istotne jest wykonanie wczesnego badania ultrasonograficznego w celu potwierdzenia, że ciąża jest wewnątrzmaciczna i wykluczenia ciąży pozamacicznej.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco wyższa w porównaniu do zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) oraz częstszym występowaniem ciąż mnogich.

Nowotwory jajnika i innych narządów układu rozrodczego

Odnotowano przypadki nowotworu jajników lub nowotworów innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, występujących u kobiet poddanych złożonej terapii lekowej w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia tych nowotworów u kobiet niepłodnych.

Powikłania naczyniowe

Zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zarówno związane, jak i niezwiązane z OHSS) po leczeniu gonadotropinami, w tym także produktem Elonva. Zakrzep wewnątrznaczyniowy powstały w naczyniu żylnym lub tętniczym może spowodować ograniczenie dopływu krwi do ważnych narządów lub do kończyn. U kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu, w tym rodzinnego, znaczna otyłość lub skłonność do zakrzepicy, leczenie gonadotropinami może zwiększyć to ryzyko. U takich kobiet należy ocenić potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka związanego z leczeniem gonadotropinami. Należy jednak zwrócić uwagę, że sama ciąża również zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Elonva z innymi lekami. Ponieważ koryfolitropina alfa nie jest substratem enzymów cytochromu P450, interakcje metaboliczne z innymi produktami są mało prawdopodobne.

Produkt leczniczy Elonva może powodować fałszywie dodatni wynik testu ciążowego na podstawie stężenia hCG, jeśli test zostanie przeprowadzony podczas stymulacji jajników u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu (ART). Może to wynikać z reaktywności krzyżowej niektórych testów ciążowych do oznaczania stężenia hCG z peptydem karboksy-końcowym podjednostki beta produktu leczniczego Elonva.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W przypadku nieumyślnej ekspozycji na produkt Elonva podczas ciąży, dane kliniczne są niewystarczające do wykluczenia niekorzystnego wpływu na ciążę. W badaniach na zwierzętach opisywano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz przedkliniczne dane o bezpieczeństwie, punkt 5.3). Produktu leczniczego Elonva nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Elonva nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt leczniczy Elonva jest wskazany do stosowania w leczeniu niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Elonva może powodować zawroty głowy. Należy pouczyć kobiety, aby w razie wystąpienia zawrotów głowy nie prowadziły pojazdów i nie obsługiwały maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych produktu Elonva (n=2397) do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: dyskomfort w obrębie miednicy (6,0%), OHSS (4,3%, patrz również punkt 4.4), ból głowy (4,0%), ból w obrębie miednicy (2,9%), nudności (2,3%), zmęczenie (1,5%) i tkliwość piersi (1,3%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze działania niepożądane występujące u kobiet leczonych produktem leczniczym Elonva w badaniach klinicznych oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania; bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej podgrupie działania niepożądane uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości, miejscowe i uogólnione, w tym wysypka*
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Wahania nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	Często Niezbyt często	Ból głowy Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyt często	Nudności Wzdęcie brzucha, wymioty, biegunka, zaparcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból pleców
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Niezbyt często	Spontaniczne poronienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często Niezbyt często	OHSS, ból w obrębie miednicy, dyskomfort w obrębie miednicy, tkliwość piersi Skręt jajnika, ból przydatków macicy, przedwczesna owulacja, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	Zmęczenie Krwiak w miejscu podania, ból w miejscu podania, drażliwość
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Podwyższona aktywność AIAT, podwyższona aktywność ASPAT
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Ból związany z wykonywaniem zabiegu

* Działania niepożądane zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ponadto opisywano ciążę pozamaciczną oraz ciążę mnogie. Powyższe działania niepożądane są związane z ART lub ciążą będącą następstwem programu ART.

Tak jak w przypadku leczenia innymi gonadotropinami, podczas stosowania produktu leczniczego Elonva rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Więcej niż jedno wstrzyknięcie produktu Elonva w jednym cyklu leczenia lub zbyt duża dawka produktu Elonva i (lub) recFSH może zwiększać ryzyko wystąpienia OHSS (patrz Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) w punkcie 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA09

Mechanizm działania

Koryfolitropina alfa została opracowana jako długotrwały stymulant pęcherzyka jajnikowego o takim samym profilu farmakodynamicznym jak recFSH, ale o wyraźnie dłuższym czasie trwania aktywności FSH. Dzięki zdolności do inicjowania i podtrzymywania wzrostu wielu pęcherzyków jajnikowych przez cały tydzień pojedyncze wstrzyknięcie podskórne zalecanej dawki produktu Elonva może zastąpić pierwsze siedem wstrzyknięć jakiegokolwiek produktu recFSH podawanego codziennie w cyklu leczenia kontrolowanej stymulacji jajników. Długi czas trwania aktywności FSH osiągnięto poprzez dodanie peptydu karboksy-końcowego podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) do łańcucha β ludzkiego FSH. Koryfolitropina alfa nie wykazuje żadnej wewnętrznej aktywności LH/hCG.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trzech randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby porównywano leczenie z zastosowaniem pojedynczego podskórnego wstrzyknięcia produktu Elonva w dawce 100 mikrogramów (badanie ENSURE) lub 150 mikrogramów (badania ENGAGE i PURSUE) przez pierwsze siedem dni kontrolowanej stymulacji jajników (ang. COS) do leczenia dobową dawką recFSH wynoszącą odpowiednio 150, 200 lub 300 j.m. W każdym z trzech badań klinicznych doprowadzono do zahamowania czynności przysadki za pomocą antagonisty GnRH (octan ganireliksu we wstrzyknięciach w dobowej dawce wynoszącej 0,25 mg).

W badaniu ENSURE, 396 zdrowych, prawidłowo jajczkujących kobiet w wieku od 18 do 36 lat i masie ciała mniejszej lub równej 60 kg poddano jednemu cyklowi leczenia produktem Elonva w dawce 100 mikrogramów z zahamowaniem czynności przysadki za pomocą antagonisty GnRH w ramach leczenia z zastosowaniem programu wspomaganego rozrodu (ang. ART). Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności była liczba pozyskanych komórek jajowych. Mediana całkowitego czasu trwania stymulacji w obu grupach wynosiła 9 dni, co wskazuje, że do ukończenia stymulacji jajników począwszy od 8. dnia stymulacji konieczne było podawanie recFSH przez 2 dni (w tym badaniu recFSH podawano w dniu podania hCG).

W badaniu ENGAGE, 1506 zdrowych, prawidłowo jajczkujących kobiet w wieku od 18 do 36 lat i masie ciała wynoszącej więcej niż 60 kg i mniejszej lub równej 90 kg poddano jednemu cyklowi leczenia produktem Elonva w dawce 150 mikrogramów z zahamowaniem czynności przysadki za pomocą antagonisty GnRH w ramach leczenia z zastosowaniem programu wspomaganego rozrodu (ang. ART). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności był wskaźnik ciąży w toku i liczba pozyskanych komórek jajowych. Mediana całkowitego czasu trwania stymulacji w obu grupach wynosiła 9 dni, co wskazuje, że do ukończenia stymulacji jajników począwszy od 8. dnia stymulacji konieczne było podawanie recFSH przez 2 dni (w tym badaniu recFSH podawano w dniu podania hCG).

W badaniu PURSUE, 1390 zdrowych, prawidłowo jajczkujących kobiet w wieku od 35 do 42 lat i masie ciała większej lub równej 50 kg poddano jednemu cyklowi leczenia produktem Elonva w dawce 150 mikrogramów z zahamowaniem czynności przysadki za pomocą antagonisty GnRH w ramach leczenia z zastosowaniem programu wspomaganego rozrodu (ang. ART). Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był wskaźnik żywych ciąż. Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności była liczba pozyskanych komórek jajowych. Mediana całkowitego czasu trwania stymulacji wynosiła 9 dni w obu grupach, co wskazuje, że do ukończenia stymulacji jajników począwszy od 8. dnia stymulacji konieczne było podawanie recFSH przez 1 dzień (w tym badaniu w dniu podania hCG nie podawano recFSH).

Liczba pozyskanych komórek jajowych

We wszystkich trzech badaniach podawanie jednego wstrzyknięcia produktu Elonva, 100 lub 150 mikrogramów przez 7 pierwszych dni kontrolowanej stymulacji jajników (ang. COS) skutkowało większą liczbą pozyskanych komórek jajowych w porównaniu z dobową dawką recFSH. Różnice mieściły się jednak w ramach określonych marginesów równoważności (badania ENGAGE i ENSURE) lub nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority) (badanie PURSUE). Patrz Tabela 1 poniżej.

**Tabela 1: Średnia liczba pozyskanych komórek jajowych w badaniach ENSURE, ENGAGE i PURSUE
Populacja Intent-to-Treat (ang. ITT)**

Parametr	ENSURE (18–36 lat) (masa ciała mniejsza lub równa 60 kg)		ENGAGE (18–36 lat) (masa ciała większa niż 60 kg i mniejsza lub równa 90 kg)		PURSUE (35–42 lata) (masa ciała większa lub równa 50 kg)	
	Elonva 100 µg	recFSH 150 j.m.	Elonva 150 µg	recFSH 200 j.m.	Elonva 150 µg	recFSH 300 j.m.
	n=268	n=128	n=756	n=750	n=694	n=696
Średnia liczba komórek jajowych	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Różnica [95% CI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2; 1,2]	

Ciąża ze świeżych cykli w badaniach ENGAGE i PURSUE

W badaniu ENGAGE wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) produktu Elonva i recFSH w zakresie wskaźnika ciąż w toku, zdefiniowanego, jako obecność przynajmniej jednego płodu z widoczną akcją serca ocenioną po upływie przynajmniej 10 tygodni od transferu zarodka.

W badaniu PURSUE wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) produktu Elonva i recFSH w zakresie wskaźnika żywych ciąż zdefiniowanego, jako odsetek pacjentek, u których stwierdzono obecność przynajmniej jednego płodu z widoczną akcją serca ocenioną po upływie przynajmniej 5 do 6 tygodni od transferu zarodka.

Dane dotyczące ciąż ze świeżych cykli w badaniach ENGAGE i PURSUE podsumowano poniżej w Tabeli 2.

**Tabela 2: Dane dotyczące ciąży ze świeżych cykli w badaniach ENGAGE i PURSUE
Populacja Intent-to-Treat (ang. ITT)**

Parametr	Świeże cykle w badaniu ENGAGE [†] (18–36 lat) (masa ciała większa niż 60 kg i mniejsza lub równa 90 kg)			Świeże cykle w badaniu PURSUE [‡] (35–42 lata) (masa ciała większa lub równa 50 kg)		
	Elonva 150 µg	recFSH 200 j.m.	Różnica [95% CI]	Elonva 150 µg	recFSH 300 j.m.	Różnica [95% CI]
	n=756	n=750		n=694	n=696	
Wskaźnik żywych ciąży	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3; 1,4]
Wskaźnik ciąży w toku	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1; 2,3]
Wskaźnik urodzeń żywych*	35,6%	34,4%	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3%	23,4%	-2,3 [-6,5; 1,9]

[†]Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności w badaniu ENGAGE był wskaźnik ciąży w toku (oceniony po upływie przynajmniej 10 tygodni od transferu zarodka).

[‡]Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności w badaniu PURSUE był wskaźnik żywych ciąży zdefiniowany jako odsetek pacjentek, u których stwierdzono obecność przynajmniej jednego płodu z widoczną akcją serca, oceniany po upływie 5 do 6 tygodni od transferu zarodka.

*Wskaźnik urodzeń żywych był drugorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności w badaniach ENGAGE i PURSUE.

W powyższych badaniach, profil bezpieczeństwa pojedynczego wstrzyknięcia produktu Elonva był porównywalny do codziennych wstrzyknięć recFSH.

Ciąża z transferu mrożonych zarodków (ang. FTET, Frozen-Thawed Embryo Transfer) w badaniach ENGAGE i PURSUE

Badaniem kontrolnym FTET dla badania ENGAGE objęto kobiety, które miały przynajmniej jeden rozmrożony zarodek do wykorzystania maksymalnie w ciągu jednego roku po zamrożeniu. Średnia liczba przenoszonych zarodków w cyklach FTET w badaniu ENGAGE wynosiła 1,7 w obu leczonych grupach.

Badaniem kontrolnym FTET dla badania PURSUE objęto kobiety, które miały przynajmniej jeden rozmrożony zarodek do wykorzystania w ciągu dwóch lat od daty ostatniego zamrożenia dla tego badania. Średnia liczba zarodków przenoszonych w cyklach FTET w badaniu PURSUE wyniosła 2,4 w obu leczonych grupach. Badanie to dostarczyło również danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w przypadku niemowląt urodzonych z zamrożonych zarodków.

Maksymalna liczba cykli FTET dla badania kontrolnego FTET w badaniach ENGAGE i PURSUE wynosiła odpowiednio 5 i 4. Dane dotyczące ciąży z pierwszych dwóch cykli FTET w badaniach ENGAGE i PURSUE podsumowano poniżej w Tabeli 3.

**Tabela 3: Dane dotyczące ciąży z cykli FTET w badaniach ENGAGE i PURSUE
Populacja Intent-to-Treat (ang. ITT)**

	Cykle FTET w badaniu ENGAGE (18–36 lat) (masa ciała większa niż 60 kg i mniejsza lub równa 90 kg)						Cykle FTET w badaniu PURSUE (35–42 lata) (masa ciała większa lub równa 50 kg)					
	Elonva 150 µg			recFSH 200 j.m.			Elonva 150 µg			recFSH 300 j.m.		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Cykl 1^a FTET												
Trwająca ciąża	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Urodzenia żywe	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
Cykl 2^a FTET												
Trwająca ciąża	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Urodzenia żywe	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = liczba pacjentów ze zdarzeniem; N = ogólna liczba pacjentów

^a Na transfer zarodka.

Wrodzone wady rozwojowe zgłoszone u niemowląt urodzonych z transferu mrożonych zarodków (FTET)

W badaniu kontrolnym PURSUE, po podaniu produktu leczniczego Elonva w cyklu FTET urodziło się 61 niemowląt, a w badaniach ENSURE, ENGAGE oraz PURSUE w świeżych cyklach ART urodziło się łącznie 607 niemowląt. Wskaźniki wrodzonych wad rozwojowych (zarówno poważnych, jak i mniejszych) zgłoszonych u niemowląt urodzonych po cyklu FTET w badaniu kontrolnym PURSUE (16,4%) były podobne do zgłoszonych u niemowląt urodzonych po świeżych cyklach ART łącznie w badaniach ENSURE, ENGAGE oraz PURSUE (16,8%).

Immunogenność

Spośród 2511 kobiet przyjmujących produkt Elonva, u których oceniano tworzenie się przeciwciał skierowanych przeciwko leкови, obecność przeciwciał potwierdzono u 4 (0,16%) pacjentek. Trzy pacjentki otrzymały produkt Elonva jeden raz, a jedna dwukrotnie. W każdym z tych przypadków przeciwciała nie wykazywały aktywności neutralizującej działanie produktu Elonva i nie wpływały negatywnie na reakcję na stymulację i normalne reakcje fizjologiczne osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Dwie z czterech kobiet zaszły w ciążę podczas tego samego cyklu leczenia, w którym wykryto obecność przeciwciał, co wskazuje, że obecność przeciwciał pozbawionych działania neutralizującego po stymulacji produktem Elonva nie ma znaczenia klinicznego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Elonva w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hipogonadyzmem wtórnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne koryfolitropiny alfa oceniono po podskórnym podaniu u kobiet poddanych cyklowi kontrolowanej stymulacji jajników (ang. COS).

Ze względu na długi okres półtrwania w fazie eliminacji, po podaniu zalecanej dawki, stężenia koryfolitropiny alfa w surowicy były wystarczające do podtrzymywania wzrostu wielu pęcherzyków jajnikowych przez cały tydzień. Uzasadnia to zastąpienie pierwszych siedmiu codziennych

wstrzyknąć recFSH pojedynczym wstrzyknięciem podskórnym produktu Elonva w leczeniu COS w celu rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych oraz ciąży w leczeniu z zastosowaniem programu ART (patrz punkt 4.2).

Masa ciała determinuje stopień ekspozycji na działanie koryfolitropiny alfa. Ekspozycja na działanie koryfolitropiny alfa po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym wynosi 665 godzin*ng/ml (AUC, 426-1,037 godzin*ng/ml¹) i jest podobna po podaniu 100 mikrogramów koryfolitropiny alfa u kobiet o masie ciała mniejszej lub równej 60 kilogramów i po podaniu 150 mikrogramów koryfolitropiny alfa u kobiet o masie ciała większej niż 60 kilogramów.

Wchłanianie

Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym produktu Elonva maksymalne stężenie koryfolitropiny alfa w surowicy wynosi 4,24 ng/ml (2,49-7,21 ng/ml¹) i jest obserwowane po 44 godzinach (35–57 godzin¹) po podaniu dawki. Bezwzględna biodostępność wynosi 58% (48–70%¹).

Dystrybucja

Dystrybucja, metabolizm oraz eliminacja koryfolitropiny alfa są bardzo podobne do innych gonadotropin, takich jak FSH, hCG i LH. Dystrybucja koryfolitropiny alfa po wchłonięciu leku do krwi ogranicza się głównie do jajników i nerek. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 9,2 l (6,5-13,1 l¹). Ekspozycja na działanie koryfolitropiny alfa rośnie proporcjonalnie do dawki w zakresie od 60 mikrogramów do 240 mikrogramów.

Eliminacja

Okres półtrwania koryfolitropiny alfa w fazie eliminacji wynosi 70 godzin (59-82 godziny¹), a klirens 0,13 l/h (0,10-0,18 l/h¹). Wydalanie koryfolitropiny alfa odbywa się głównie przez nerki, a tempo eliminacji może być zmniejszone u pacjentek z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Metabolizm wątrobowy przyczynia się w nieznacznym stopniu do wydalania koryfolitropiny alfa.

Inne szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Chociaż dane dotyczące stosowania produktu Elonva u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na profil farmakokinetyczny koryfolitropiny alfa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na szczurach i królikach wykazały, że koryfolitropina alfa nie wpływa niekorzystnie na płodność. Podawanie koryfolitropiny alfa szczurom i królikom przed i bezpośrednio po parzeniu oraz w okresie wczesnej ciąży prowadziło do embriotoksyczności. Po podaniu koryfolitropiny alfa królikom przed parzeniem obserwowano występowanie teratogenności. Zarówno embriotoksyczność, jak i teratogenność uznaje się za następstwo superowulacji u zwierząt, które nie są w stanie utrzymać liczby zarodków powyżej bariery fizjologicznej. Znaczenie powyższych obserwacji dla klinicznego stosowania produktu Elonva jest ograniczone.

¹ Przewidywany zakres u 90% pacjentek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian

Sacharoza

Polisorbat 20

Metionina

Sodu wodorotlenek (do uzyskania właściwego pH)

Kwas solny (do uzyskania właściwego pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Dla wygody pacjentek dopuszcza się przechowywanie produktu leczniczego w temperaturze poniżej 25°C przez okres nie dłuższy niż 1 miesiąc.

Ampułkostrzykawkę należy przechowywać w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Elonva jest dostępny w 1 ml ampułkostrzykawce z końcówką typu Luer (ze szkła hydrolitycznego typu I), zamkniętej bromobutylovym korkiem elastomerowym zabezpieczonym kapslem. Strzykawka jest wyposażona w automatyczny system bezpieczeństwa zapobiegający przypadkowemu ukłuciu igłą po użyciu, dostarczany wraz ze sterylną igłą do wstrzykiwań. Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Produkt Elonva jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie stosować produktu Elonva, jeśli roztwór nie jest klarowny.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/609/001

EU/1/09/609/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 stycznia 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/09/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.