

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Elonva 100 micrograme soluție injectabilă

Elonva 150 micrograme soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Elonva 100 micrograme soluție injectabilă

Fiecare seringă preumplută conține corifollitropină alfa* 100 micrograme în 0,5 ml soluție injectabilă.

Elonva 150 micrograme soluție injectabilă

Fiecare seringă preumplută conține corifollitropină alfa* 150 micrograme în 0,5 ml soluție injectabilă.

*corifollitropina alfa este o glicoproteină produsă în celulele ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN recombinant.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, și se consideră că, practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție apoasă limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Elonva este indicat pentru stimularea ovariană controlată (SOC) în asociere cu un antagonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH) pentru inducerea dezvoltării de foliculi multipli la femeile care participă la un program de Tehnici de Reproducere Asistată (TRA).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Elonva trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul problemelor de fertilitate.

Doze

În tratamentul femeilor aflate la vârstă fertilă doza de Elonva se bazează pe greutate și vârstă.

- O singură doză de 100 micrograme este recomandată la femei cu greutatea corporală mai mică sau egală cu 60 kilograme și cu vârsta de 36 ani sau mai puțin.
- O singură doză de 150 micrograme este recomandată la femei:
 - cu greutatea corporală de 60 kilograme, indiferent de vârstă
 - cu greutatea corporală de 50 kilograme sau mai mult și cu vârsta mai mare de 36 ani.

Femeile cu vârsta mai mare de 36 ani, cu greutatea corporală mai mică de 50 kilograme nu au fost studiate.

		Greutate corporală		
		Mai mică de 50 kg	50 – 60 kg	Mai mare de 60 kg
Vârsta	Vârsta de 36 ani sau mai puțin	100 micrograme	100 micrograme	150 micrograme
	Vârsta mai mare de 36 ani	Nu a fost studiat	150 micrograme	150 micrograme

Dozele recomandate de Elonva au fost stabilite numai într-un ciclu de tratament cu un antagonist GnRH care a fost administrat începând cu ziua 5 sau 6 de stimulare (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Stimulare ziua 1:

Elonva trebuie administrată ca injecție subcutanată unică, de preferință la nivelul peretelui abdominal, în timpul fazei foliculare precoce a ciclului menstrual.

Stimulare ziua 5 sau 6:

Tratamentul cu un antagonist GnRH trebuie inițiat în ziua 5 sau 6 a stimulării în funcție de răspunsul ovarian, adică numărul și mărimea foliculilor în creștere. Determinarea concomitentă a concentrațiilor plasmatiche de estradiol poate fi de asemenea utilă. Antagonistul GnRH este utilizat pentru prevenirea prematură a oscilațiilor hormonului luteinizant (LH).

Stimulare ziua 8:

Șapte zile de la injecția cu Elonva în ziua 1 de stimulare, tratamentul SOC trebuie continuat cu injecții zilnice de hormon foliculostimulant uman recombinant (FSHr) până la obținerea criteriului pentru declanșarea maturării finale a ovocitului (3 foliculi \geq 17 mm). Doza zilnică de FSHr poate depinde de răspunsul ovarian. La femeile cu răspuns normal, este recomandată o doză zilnică de FSHr de 150 UI. Poate fi omisă administrarea de FSHr în ziua administrării gonadotropinei corionice umane (hCG), în funcție de răspunsul ovarian. În general, dezvoltarea foliculară adecvată este obținută în medie în a noua zi de tratament (interval 6 până la 18 zile).

De îndată ce sunt observați trei foliculi \geq 17 mm, se administrează o singură injecție de 5000 până la 10000 UI hCG în aceeași zi sau ziua următoare pentru a induce maturarea finală a ovocitului. În cazul unui răspuns ovarian excesiv, vezi recomandările de la pct. 4.4 pentru a reduce riscul de a dezvolta sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece rata de eliminare de corifollitropină alfa poate fi redusă la pacienții cu insuficiență renală, nu este recomandată utilizarea Elonva la aceste femei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Deși nu sunt disponibile date la pacienți cu insuficiență hepatică, insuficiența hepatică este improbabil să afecteze eliminarea de corifollitropină alfa (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Elonva nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația aprobată.

Mod de administrare

Injecțiile subcutanate cu Elonva pot fi realizate de către pacientă sau partenerul acesteia, cu condiția asigurării unor instrucțiuni adecvate de către medic. Autoadministrarea Elonva trebuie efectuată numai de către femei care sunt bine motivate, instruite adecvat și cu acces la consiliere de specialitate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tumori ovariene, de sân, uterine, hipofizare sau hipotalamice.
- Sângerări vaginale anormale (nu menstruale) fără o cauză cunoscută/diagnosticată.
- Insuficiență ovariană primară.
- Chisturi ovariene sau ovare mărite în volum.
- Tumori fibromatoase uterine incompatibile cu sarcina.
- Malformații ale organelor de reproducere incompatibile cu sarcina.
- Factori de risc pentru SHSO:
 - Antecedente de sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO).
 - Un ciclu anterior de SOC care a determinat mai mult de 30 foliculi ≥ 11 mm măsurați prin examinare ecografică.
 - Un număr inițial de foliculi antrali > 20 .
 - Sindromul ovarelor polichistice (SOP).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evaluarea infertilității înainte de începerea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluată corespunzător infertilitatea cuplului. În special, femeile trebuie evaluate pentru hipotiroidism, insuficiență adrenocorticală, hiperprolactinemie și tumori pituitare sau hipotalamice și trebuie administrat tratamentul specific corespunzător. De asemenea, afecțiunile care contraindică sarcina trebuie să fie evaluate înainte de începerea tratamentului cu Elonva.

Dozare în timpul ciclului de stimulare

Elonva se va administra numai prin injecții subcutanate unice. Nu trebuie administrate injecții suplimentare de Elonva în decursul aceluiași ciclu de tratament (vezi și pct. 4.2).

După administrarea Elonva, nu trebuie administrat suplimentar niciun medicament care conține FSH înainte de ziua 8 de stimulare (vezi și pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacientele cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, se poate ca rata de eliminare de corifollitropină alfa să fie redusă (vezi pct. 4.2 și 5.2). Prin urmare, nu se recomandă administrarea Elonva la aceste femei.

Nu se recomandă un protocol cu un agonist de GnRH

Există date limitate privind administrarea Elonva în asociere cu un agonist de GnRH. Rezultatele unui studiu de mici dimensiuni, necontrolat sugerează un răspuns ovarian mai mare, comparativ cu cel din administrarea în asociere cu un antagonist de GnRH. Prin urmare, utilizarea Elonva nu este recomandată în asociere cu un agonist de GnRH (vezi pct. 4.2).

Sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO)

SHSO este un eveniment medical diferit față de mărirea în volum a ovarelor necomplicată. Semnele clinice și simptomele SHSO de intensitate ușoară și moderată sunt durere abdominală, greață, diaree,

mărire ușoară până la moderată în volum a ovarelor și chisturi ovariene. SHSO sever poate pune viața în pericol. Semnele clinice și simptomele SHSO sever sunt chisturi ovariene mari, durere abdominală acută, ascită, pleurezie, hidrotorax, dispnee, oligurie, anomalii hematologice și creștere ponderală. În rare ocazii, poate surveni, în asocieră cu SHSO, tromboembolismul venos sau arterial. Anomalii tranzitorii ale testelor funcționale hepatice sugestive pentru disfuncția hepatică, cu sau fără modificări morfologice la biopsia hepatică, au fost de asemenea raportate în asocieră cu SHSO.

SHSO poate fi cauzat de administrarea hCG și de sarcină (hCG endogen). SHSO precoce apare, de regulă, în primele 10 zile de la administrarea hCG și se poate asocia cu un răspuns ovarian excesiv la stimularea gonadotropinică. SHSO tardiv apare la peste 10 zile după administrarea hCG, drept consecință a schimbărilor hormonale din sarcină. Din cauza acestui risc de apariție a SHSO, pacientele trebuie monitorizate timp de cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

Femeile cu factori de risc cunoscuți pentru un răspuns ovarian mare pot fi predispușe, în mod special, la apariția SHSO după tratamentul cu Elonva. Pentru femeile la care se efectuează primul ciclu de stimulare ovariană, pentru care factorii de risc sunt numai parțial cunoscuți, se recomandă monitorizarea atentă pentru semne și simptome de SHSO precoce.

Urmăriți practica clinică curentă pentru reducerea riscului de SHSO în timpul Tehnicilor de Reproducere Asistată (TRA). Complanța față de doza de Elonva și schema de tratament recomandate și monitorizarea atentă a răspunsului ovarian sunt importante pentru a reduce riscul de SHSO. Pentru a monitoriza riscul de SHSO, trebuie efectuate evaluări ecografice ale dezvoltării foliculilor înainte de tratament și la intervale regulate în timpul tratamentului; determinarea concomitentă a concentrațiilor plasmatică de estradiol poate fi de asemenea utilă. În TRA există un risc crescut de SHSO cu 18 sau mai mulți foliculi cu diametrul de 11 mm sau mai mare.

În cazul în care se dezvoltă SHSO, abordarea terapeutică standard și adecvată a SHSO trebuie implementată și urmată.

Torsiune ovariană

Torsiunea ovariană a fost raportată după tratamentul cu gonadotropine, inclusiv Elonva. Torsiunea ovariană poate fi legată de alte afecțiuni, cum sunt SHSO, sarcină, intervenții chirurgicale abdominale anterioare, antecedente de torsiune ovariană și chisturi ovariene anterioare sau actuale. Deteriorarea ovarelor din cauza cantității reduse de sânge poate fi limitată prin diagnosticare precoce și detorsionare imediată.

Sarcină multiplă

Sarcinile și nașterile multiple au fost raportate în cazul tuturor tratamentelor cu gonadotropine, inclusiv Elonva. Femeia și partenerul acesteia trebuie informați asupra riscurilor posibile pentru mamă (complicații ale sarcinii și nașterii) și pentru nou-născut (greutate mică la naștere) înainte de începerea tratamentului. La femeile la care se efectuează proceduri TRA, riscul de sarcină multiplă este legat, în principal, de numărul embrionilor transferați.

Sarcină ectopică

Femeile infertile la care se efectuează TRA au o incidență crescută a sarcinilor ectopice. Este importantă confirmarea ecografică precoce a faptului că sarcina este intrauterină și excluderea posibilității sarcinii extrauterine.

Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor mai crescută decât în cazul concepției spontane. Se consideră că acest lucru se datorează diferențelor între caracteristicile parentale (de exemplu vârsta mamei, caracteristicile spermei) și incidenței mai mari a sarcinilor multiple.

Neoplasm ovarian și alte neoplasme ale sistemului de reproducere

Au existat raportări de neoplasme ovariene și alte tumori ale sistemului de reproducere, atât benigne, cât și maligne, la femeile care au urmat scheme terapeutice multiple pentru tratamentul infertilității. Nu s-a stabilit dacă tratamentul cu gonadotropine crește sau nu riscul de astfel de tumori la femeile infertile.

Complicații vasculare

Evenimente tromboembolice, atât în asociere cu precum și separat de SHSO, au fost raportate după tratamentul cu gonadotropine, inclusiv Elonva. Tromboza intravasculară, care poate proveni din vasele venoase sau arteriale, poate duce la reducerea fluxului de sânge către organele vitale sau extremități. La femeile cu factori de risc pentru evenimente tromboembolice, general recunoscuți, cum sunt antecedentele heredocolaterale sau personale, obezitatea severă sau trombofilia, tratamentul cu gonadotropine poate crește suplimentar acest risc. La aceste femei, beneficiile administrării gonadotropinelor trebuie considerate în raport cu riscurile. Trebuie remarcat, cu toate acestea, că sarcina în sine asociază, de asemenea, un risc de tromboză.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, și se consideră că, practic, „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile dintre Elonva și alte medicamente. Deoarece corifollitropina alfa nu este un substrat pentru enzimele sistemului citocromului P450, nu se anticipează interacțiuni metabolice cu alte medicamente.

Elonva poate determina un rezultat fals pozitiv al testului de sarcină hCG dacă testul este efectuat în timpul perioadei de stimulare ovariană a ciclului TRA. Aceasta se poate datora reactivității încrucișate a unor teste de sarcină hCG cu peptida carboxi-terminală a subunității beta din Elonva.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În caz de expunere inadecvată la Elonva în timpul sarcinii, nu există date clinice suficiente care să excludă un rezultat anormal al sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi datele preclinice de siguranță la pct. 5.3). Utilizarea Elonva în timpul sarcinii nu este indicată.

Alăptarea

Utilizarea Elonva în timpul alăptării nu este indicată.

Fertilitatea

Elonva este indicat pentru utilizare în infertilitate (vezi pct. 4.1).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Elonva poate produce amețeli. Femeile trebuie sfătuite ca, în cazul în care prezintă amețeli, să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Elonva în studiile clinice (N=2397) sunt disconfort pelvin (6,0%), SHSO (4,3%, vezi și pct. 4.4), cefalee (4,0%), durere pelvină (2,9%), greață (2,3%), fatigabilitate (1,5%) și sensibilitate la nivelul sânului (1,3%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă principalele reacții adverse la femeile tratate cu Elonva în studiile clinice și după punerea pe piață, în funcție de aparate, sisteme și organe și de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate, atât la nivel local, cât și generalizate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii*
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Modificări ale dispoziției
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Bufeuri
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
	Mai puțin frecvente	Distensie abdominală, vărsături, diaree, constipație
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Durere lombară
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Mai puțin frecvente	Avort spontan
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	SHSO, durere pelvină, disconfort pelvin, sensibilitate la nivelul sânului
	Mai puțin frecvente	Torsiune ovariană, durere la nivelul anexelor uterului, ovulație prematură, durere la nivelul sânului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate
	Mai puțin frecvente	Hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, iritabilitate
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creșterea alanin aminotransferazei, creșterea aspartat aminotransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Durere datorată procedurii

*Reacțiile adverse au fost identificate în perioada supravegherii după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În plus, s-au raportat sarcina ectopică, și sarcinile multiple. Acestea sunt considerate a fi asociate cu TRA sau cu sarcina ulterioară.

În cazuri rare, tromboembolismul a fost asociat tratamentului cu Elonva, similar tratamentului cu alte gonadotropine.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Mai mult de o injecție de Elonva într-un ciclu de tratament sau o doză prea mare de Elonva și/sau FSHr pot crește riscul de SHSO (vezi pct. 4.4, SHSO).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai aparatului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA09.

Mecanism de acțiune

Corifollitropina alfa este concepută drept un stimulant susținut al foliculilor, cu același profil farmacodinamic ca al FSHr, dar cu o durată foarte mult prelungită a activității FSH. Din cauza capacității sale de a iniția și susține creșterea foliculilor multipli timp de o săptămână, o singură injecție subcutanată din doza recomandată de Elonva poate înlocui primele șapte injecții din orice preparat FSHr administrat zilnic într-un ciclu de tratament al SOC. Durata lungă de activitate a FSH a fost obținută prin adăugarea peptidului carboxi-terminal al subunității β al gonadotropinei corionice umane (hCG) la lanțul β al FSH uman. Corifollitropina alfa nu prezintă activitate intrinsecă LH/hCG.

Eficacitate și siguranță clinică

În trei studii clinice randomizate, dublu-orb, tratamentul cu o singură injecție subcutanată de Elonva, de 100 micrograme (studiul ENSURE) sau 150 micrograme (studiile ENGAGE și PURSUE), pentru primele șapte zile ale SOC, a fost comparat cu tratamentul cu o doză zilnică de FSHr de 150, respectiv 200 sau 300 UI. În fiecare dintre cele trei studii a fost utilizată supresia hipofizară cu un antagonist GnRH (acetat de ganirelix administrat injectabil în doză zilnică de 0,25 mg).

În studiul ENSURE, 396 femei sănătoase cu ovulație normală, cu vârsta cuprinsă între 18 și 36 ani, cu o greutate corporală mai mică sau egală cu 60 kg, au fost tratate pentru un ciclu cu 100 micrograme Elonva și pentru supresia hipofizară cu un antagonist GnRH ca parte a unui program de TRA. Obiectivul final principal de eficacitate a fost numărul de ovocite recuperate. Durata mediană totală de stimulare a fost de 9 zile pentru ambele grupuri, indicând faptul că au fost necesare două zile de FSHr pentru a completa stimularea ovariană începând din ziua 8 de stimulare (FSHr a fost administrat în ziua în care a fost administrat hCG pentru acest studiu).

În studiul ENGAGE, 1506 femei sănătoase cu ovulație normală, cu vârsta cuprinsă între 18 și 36 ani, cu o greutate corporală mai mare de 60 kg și mai mică sau egală cu 90 kg, au fost tratate pentru un ciclu cu 150 micrograme Elonva și pentru supresia hipofizară cu un antagonist GnRH ca parte a unui

program de TRA. Cele două obiective finale principale de eficacitate au fost rata de sarcină în evoluție și numărul de ovocite recuperate. Durata mediană totală de stimulare a fost de 9 zile pentru ambele grupuri, indicând faptul că au fost necesare două zile de FSHr pentru a completa stimularea ovariană începând din ziua 8 de stimulare (FSHr a fost administrat în ziua în care a fost administrat hCG pentru acest studiu).

În studiul PURSUE, 1390 femei sănătoase cu ovulație normală, cu vârsta cuprinsă între 35 și 42 ani, cu o greutate corporală mai mare sau egală cu 50 kg, au fost tratate pentru un ciclu cu 150 micrograme Elonva și pentru supresia hipofizară cu un antagonist GnRH ca parte a unui program de TRA. Obiectivul final principal de eficacitate a fost rata de sarcină viabilă. Numărul de ovocite recuperate a fost un obiectiv final secundar de eficacitate. Durata mediană totală de stimulare a fost de 9 zile pentru ambele grupuri, indicând faptul că a fost necesară o zi de FSHr pentru a completa stimularea ovariană începând din ziua 8 de stimulare (nu a fost administrat FSHr în ziua în care a fost administrat hCG pentru acest studiu).

Numărul de ovocite recuperate

În toate cele trei studii, tratamentul cu o singură injecție Elonva de 100 sau 150 micrograme, pentru primele șapte zile ale SOC, a dus la un număr mai mare de ovocite extrase comparativ cu o doză zilnică de FSHr. Cu toate acestea, diferențele au fost între echivalența predefinită (ENGAGE și ENSURE) și marjele de non-inferioritate (PURSUE). Vezi Tabelul 1 de mai jos.

Tabel 1: Numărul mediu de ovocite recuperate din ENSURE, ENGAGE și PURSUE Populație în intenție de tratament (IDT)

Parametru	ENSURE (vârsta cuprinsă între 18-36 ani) (greutate corporală mai mică sau egală cu 60 kg)		ENGAGE (vârsta cuprinsă între 18-36 ani) (greutate corporală mai mare de 60 kg și mai mică sau egală cu 90 kg)		PURSUE (vârsta cuprinsă între 35-42 ani) (greutate corporală mai mare sau egală cu 50 kg)	
	Elonva 100 mcg	FSHr 150 UI	Elonva 150 mcg	FSHr 200 UI	Elonva 150 mcg	FSHr 300 UI
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Numărul mediu de ovocite	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Diferență [IÎ 95%]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2; 1,2]	

Sarcina din cicluri noi în ENGAGE și PURSUE

În studiul ENGAGE non-inferioritatea între Elonva și FSHr a fost demonstrată în rata sarcinilor în evoluție, definită ca prezența a cel puțin unui făt cu activitate cardiacă evaluată la cel puțin 10 săptămâni după transferul embrionar.

În studiul PURSUE non-inferioritatea între Elonva și FSHr a fost demonstrată în rata sarcinilor viabile, definită ca procentul subiecților cu cel puțin un făt cu activitate cardiacă evaluată la 5 până la 6 săptămâni după transferul embrionar.

Rezultatele sarcinilor din cicluri noi în ENGAGE și PURSUE sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos.

**Tabel 2: Rezultatele sarcinilor din ciclurile noi în ENGAGE și PURSUE
Populație în intenție de tratament (IDT)**

Parametru	Cicluri noi în ENGAGE [†] (vârsta cuprinsă între 18-36 ani) (greutate corporală mai mare de 60 kg și mai mică sau egală cu 90 kg)			Cicluri noi în PURSUE [‡] (vârsta cuprinsă între 35-42 ani) (greutate corporală mai mare sau egală cu 50 kg)		
	Elonva 150 mcg	FSHr 200 IU	Diferență [IÎ 95%]	Elonva 150 mcg	FSHr 300 UI	Diferență [IÎ 95%]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Rata sarcinilor viabile	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3; 1,4]
Rata sarcinilor în evoluție	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1; 2,3]
Rata nașterilor*	35,6%	34,4%	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3%	23,4%	-2,3 [-6,5; 1,9]

[†] Obiectivul final principal de eficacitate în studiul ENGAGE a fost sarcina în evoluție (evaluată la cel puțin 10 săptămâni după transferul embrionar)

[‡] Obiectivul final principal de eficacitate în studiul PURSUE a fost rata sarcinilor viabile definită ca procentul subiecților cu cel puțin un făt cu activitate cardiacă evaluată la 5 până la 6 săptămâni după transferul embrionar.

*Rata nașterilor a fost un obiectiv final secundar de eficacitate în ENGAGE și PURSUE.

În aceste studii clinice profilul de siguranță al unei singure injecții de Elonva a fost comparabil cu cel al injecțiilor zilnice de FSHr.

Sarcina din ciclurile cu transfer de embrioni congelați și dezghețați (FTET) în ENGAGE și PURSUE

Studiul de monitorizare FTET din cadrul ENGAGE a inclus femei care au avut cel puțin un embrion dezghețat pentru utilizare până la cel puțin un an de la crioconservare. Numărul mediu de embrioni transferați în ciclurile FTET din cadrul ENGAGE a fost 1,7 în ambele grupuri de tratament.

Studiul de monitorizare FTET din cadrul PURSUE a inclus femei care au avut cel puțin un embrion dezghețat pentru utilizare în decurs de doi ani de la crioconservare pentru acest studiu. Numărul mediu de embrioni transferați în ciclurile FTET din cadrul PURSUE a fost 2,4 în ambele grupuri de tratament. De asemenea, acest studiu furnizează date privind siguranța la sugarii născuți din embrioni crioconservați.

Numărul maxim de cicluri de FTET a fost 5 și 4 pentru studiul de monitorizare FTET pentru ENGAGE, și respectiv PURSUE. Rezultatele sarcinilor din primele două cicluri FTET în ENGAGE și PURSUE sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos.

**Tabel 3: Rezultatele sarcinilor din ciclurile FTET în ENGAGE și PURSUE
Populație în intenție de tratament (ITT)**

	Cicluri FTET în ENGAGE [†] (vârsta cuprinsă între 18-36 ani) (greutate corporală mai mare de 60 kg și mai mică sau egală cu 90 kg)						Cicluri FTET în PURSUE [‡] (vârsta cuprinsă între 35-42 ani) (greutate corporală mai mare sau egală cu 50 kg)					
	Elonva 150 mcg			FSHr 200 IU			Elonva 150 mcg			FSHr 300 UI		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
FTET Ciclu 1^a												
Sarcini în evoluție	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Nașteri de fete vii	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
FTET Ciclu 2^a												

Sarcini în evoluție	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Nașteri de feți vii	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = număr de subiecți legat de eveniment; N = număr total subiecți

^a Per transfer embrionar.

Malformații congenitale raportate la sugari născuți după un transfer de embrioni congelați și dezghețați (FTET)

După utilizarea Elonva, 61 sugari s-au născut după un ciclu FTET în studiul de monitorizare PURSUE și 607 sugari s-au născut după cicluri noi TRA în studiile combinate ENSURE, ENGAGE și PURSUE. Ratele pentru malformațiile congenitale (majore și minore combinate) raportate pentru sugarii născuți după un ciclu FTET în studiul de monitorizare PURSUE (16,4%) au fost similare cu cele raportate pentru sugarii născuți după cicluri noi TRA în studiile combinate ENSURE, ENGAGE și PURSUE (16,8%).

Imunogenitatea

Dintre cele 2511 de femei tratate cu Elonva, care au fost evaluate pentru formarea de anticorpi post-tratament, patru (0,16%) au prezentat dovezi de formarea de anticorpi, inclusiv trei care au fost expuse odată la Elonva și una care a fost expusă de două ori la Elonva. În fiecare caz acești anticorpi nu au fost neutralizanți și nu au interferat cu răspunsul la stimulare sau răspunsurile normale fiziologice ale axei hipotalamo-hipofizo-ovariene (HPO). Două dintre aceste patru femei au rămas însărcinate în timpul aceluiași ciclu de tratament, în care au fost detectați anticorpi, ceea ce sugerează că prezența anticorpilor non-neutralizanți după stimularea cu Elonva nu este relevantă clinic.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Elonva la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți în hipogonadismul hipogonadotrop (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametri farmacocinetici ai corifollitropinei alfa au fost evaluați după administrarea subcutanată la femeile care urmează un ciclu de tratament al SOC.

Datorită timpului mare de înjumătățire plasmatică prin eliminare, după administrarea dozelor recomandate, concentrațiile serice de corifollitropină alfa sunt suficiente pentru a susține creșterea foliculilor multipli timp de o săptămână. Aceasta justifică înlocuirea primelor șapte injecții zilnice de FSHr cu o singură injecție subcutanată de Elonva în cadrul SOC pentru dezvoltarea foliculilor multipli și apariția sarcinii într-un program de TRA (vezi pct. 4.2).

Greutatea corporală este un factor determinant de expunere la corifollitropina alfa. Expunerea la corifollitropină alfa după o singură injecție este de 665 ng/ml*oră (ASC 426-1037 ng/ml*oră¹) și este similară cu expunerea după administrarea de 100 micrograme corifollitropină alfa la femeile cu o greutate corporală mai mică sau egală cu 60 kg și de 150 micrograme corifollitropină alfa la femeile cu o greutate corporală mai mare de 60 kg.

Absorbție

După o singură injecție subcutanată de Elonva, concentrația serică maximă de corifollitropină alfa este de 4,24 ng/ml (2,49-7,21 ng/ml¹) și este atinsă la 44 ore (35-57 ore¹) după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută este de 58% (48-70%¹).

¹ Interval previzibil pentru 90% dintre paciente.

Distribuție

Distribuția, metabolizarea și eliminarea corifollitropinei alfa sunt foarte asemănătoare cu ale altor gonadotropine, cum sunt FSH, hCG și LH. După absorbția în sânge, corifollitropina alfa este distribuită în principal la ovare și rinichi. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de 9,2 l (6,5 -13,1 l¹). Expunerea la corifollitropină alfa crește proporțional cu doza în intervalul 60 micrograme – 240 micrograme.

Eliminare

Corifollitropina alfa are un timp de înjumătățire de 70 ore (59-82 ore¹) și un clearance de 0,13 l/h (0,10-0,18 l/h¹). Eliminarea corifollitropinei alfa are loc predominant pe cale renală și rata eliminării poate fi redusă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4). Metabolizarea hepatică contribuie într-o mică măsură la eliminarea corifollitropinei alfa.

Alte grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Deși nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu afectare hepatică, este puțin probabil ca afectarea hepatică să influențeze profilul farmacocinetic al corifollitropinei alfa.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doză unică, toxicitatea după doze repetate și evaluarea siguranței.

Studiile de evaluare a toxicității asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri au arătat că corifollitropina alfa nu afectează negativ fertilitatea. Administrarea de corifollitropină alfa la șobolani și iepuri, înainte de și imediat după împerechere și în timpul sarcinii incipiente, a determinat embriotoxicitate. La iepuri, s-a observat teratogenitatea în cazul administrării înaintea împerecherii. Atât embriotoxicitatea, cât și teratogenitatea sunt considerate o consecință a unui status de superovulație al animalului care nu poate susține un număr de embrioni peste valoarea maximă fiziologică. Semnificația acestor rezultate pentru utilizarea clinică a Elonva este limitată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Zahăr
Polisorbat 20
Metionină
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, medicamentul nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

Pentru comoditate, pacienta poate păstra medicamentul la temperaturi de sau sub 25°C pentru o perioadă de cel mult 1 lună.

A se păstra seringă în ambalajul secundar pentru a o proteja de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Elonva este ambalat în seringi preumplute cu dispozitiv Luer de 1 ml (sticlă hidrolitică de tip I), prevăzute cu un piston din elastomer de brombutil și un capac protector detașabil. Seringa este prevăzută cu un sistem de siguranță automat de prevenire a înțepării cu acul folosit după utilizare și este ambalată împreună cu un ac pentru injecție steril. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml soluție injectabilă.

Elonva este disponibilă în ambalaje cu 1 seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu utilizați Elonva dacă soluția nu este limpede.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Olanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/609/001

EU/1/09/609/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 ianuarie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 august 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

14 iunie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.