

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elonva 100 микрограма инжекционен разтвор

Elonva 150 микрограма инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Elonva 100 микрограма инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 микрограма корифолитропин алфа* (*corifollitropin alfa*) в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Elonva 150 микрограма инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 микрограма корифолитропин алфа* (*corifollitropin alfa*) в 0,5 ml инжекционен разтвор.

*корифолитропин алфа е гликопротеин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (CHO).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на инжекция, т.е. практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър и безцветен воден разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Elonva е показан за контролирана овариална стимулация (КОС) в комбинация с гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH) антагонист за развитие на множествени фоликули при жени, включени в програма за асистирана репродукция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Elonva трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на проблеми с фертилитета.

Дозировка

При лечението на жени в репродуктивна възраст дозата Elonva се определя в зависимост от телесното тегло и възрастта.

- Еднократна доза от 100 микрограма се препоръчва при жени с телесно тегло по-малко от или равно на 60 килограма и на възраст 36 години или по-млади.
- Еднократна доза от 150 микрограма се препоръчва при жени:
 - с телесно тегло над 60 килограма, независимо от възрастта.

- с телесно тегло 50 килограма или повече и на възраст над 36 години.

Жени на възраст над 36 години с телесно тегло под 50 килограма не са проучвани.

		Телесно тегло		
		Под 50 kg	50 – 60 kg	Над 60 kg
Възраст	36 години или по-млади	100 микрограма	100 микрограма	150 микрограма
	Над 36 години	Не са проучвани.	150 микрограма	150 микрограма

Препоръчителните дози Elonva са установени само при схема на лечение с GnRH антагонист, прилаган от ден 5 или ден 6 от стимулацията нататък (вж. точки 4.1, 4.4 и 5.1).

Ден 1 от стимулацията:

Elonva се прилага като еднократна подкожна инжекция, за предпочитане в областта на корема, по време на ранната фоликулна фаза на менструалния цикъл.

Ден 5 или 6 от стимулацията:

Лечението с GnRH антагонист трябва да започне на ден 5 или 6 от стимулацията в зависимост от овариалния отговор, т.е. брой и размер на зреещите фоликули. Едновременното определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. GnRH антагонист се използва за предотвратяване на преждевременно настъпване на пик в нивата на лутеинизиращия хормон (LH).

Ден 8 от стимулацията:

Седем дни след инжектирането на Elonva на ден 1 от стимулацията, лечението с КОС може да продължи с ежедневно инжектиране на (рекомбинантен) фоликулостимулиращ хормон [(rec)FSH] докато бъде достигнат критерият за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките (наличие на 3 фоликула ≥ 17 mm). Дневната доза (rec)FSH зависи от степента на овариалния отговор. При жени с нормален отговор се препоръчва прилагане на дневна доза от 150 IU (rec)FSH. В зависимост от овариалния отговор приложението на (rec)FSH може да се пропусне в деня на прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). По принцип адекватно фоликулно развитие се постига средно до деветия ден от лечението (варира от 6 до 18 дни).

При наличие на 3 фоликула ≥ 17 mm се поставя еднократна инжекция от 5 000 до 10 000 IU hCG същия ден или на следващия ден за индуциране на крайното узряване на яйцеклетките. В случай на прекомерен овариален отговор вижте препоръките в точка 4.4 за намаляване на риска от развитие на синдром на овариална хиперстимулация (COHC).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност. Степента на елиминиране на корифолитропин алфа може да бъде намалена при жени с бъбречна недостатъчност, поради което използването на Elonva при тези жени не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Въпреки, че няма данни от прилагането на корифолитропин алфа при пациенти с чернодробни увреждания, най-вероятно чернодробните увреждания не повлияват елиминирането на корифолитропин алфа (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

В рамките на одобреното показание няма подходящо приложение на Elonva при педиатричната популация.

Начин на приложение

Подкожното инжектиране на Elonva може да се извършва от самата жена или партньора ѝ след получаване на съответните указания от лекаря. Самостоятелното инжектиране на Elonva може да се извършва само от жени, които са добре мотивирани, достатъчно обучени и имат достъп до специалист.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тумори на яйчниците, гърдата, матката, хипофизната жлеза или хипоталамуса.
- Абнормно (извънменструално) вагинално кървене с неустановен/недиагностициран произход.
- Първична овариална недостатъчност.
- Овариални кисти или уголемени яйчници.
- Анамнеза за синдром на овариална хиперстимулация (СОХС).
- Предшестваш цикъл на КОС, довел до повече от 30 фоликула ≥ 11 mm, измерени чрез преглед с ултразвук.
- Брой на базалните антрални фоликули > 20 .
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременност.
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременност.
- Синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оценка на инфертилитета преди започване на лечението

Преди започване на лечението е необходимо да се направи оценка на инфертилитета при двойката. В частност жените трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизната жлеза или хипоталамуса, и да се назначи подходящо специфично лечение. Медицински състояния, при които е противопоказана бременност, също трябва да бъдат изследвани, преди да започне лечение с Elonva.

Дозиране по време на стимулационен цикъл

Elonva се прилага само като еднократна подкожна инжекция. В рамките на същия терапевтичен цикъл не трябва да се прилагат допълнителни инжекции Elonva (вж. също точка 4.2).

След приложението на Elonva не трябва да се прилага допълнителен продукт, съдържащ FSH преди стимулацията на ден 8 (вж. също точка 4.2).

Бъбречна недостатъчност

При пациентки с лека, умерена или тежка бъбречна недостатъчност степента на елиминиране на корифолитропин алфа може да бъде намалена (вж. точки 4.2 и 5.2). Следователно при тези жени не се препоръчва прилагане на Elonva.

Не се препоръчва в протокол с GnRH агонист

Данните за употреба на Elonva в комбинация с GnRH агонист са ограничени. Резултати от малко неконтролирано проучване показват по-висок овариален отговор отколкото при комбинацията с GnRH антагонист. Следователно, употребата на Elonva в комбинация с GnRH агонист не се препоръчва (вж. и точка 4.2).

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

COXS като медицинско събитие се различава от неусложненото уголемяване на яйчника. Клиничните признаци и симптоми за лека и умерена форма на COXS са болка в корема, гадене, диария, леко до умерено уголемяване на яйчниците и наличие на овариални кисти. Тежката форма на COXS може да бъде животозастрашаваща. Клиничните признаци и симптоми на тежка форма на COXS са наличие на големи овариални кисти, остра коремна болка, асцит, плеврален излив, хидроторакс, диспнея, олигурия, хематологични нарушения и наддаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозен или артериален тромбоемболизъм, асоцииран със COXS. Във връзка със COXS се съобщава също за преходни отклонения в показателите на чернодробната функция, които предполагат чернодробна дисфункция със или без морфологични промени при чернодробна биопсия.

COXS може да се дължи на прилагането на hCG и при забременяване (наличие на ендогенен hCG). Ранният COXS обикновено възниква в рамките на 10 дни след прилагане на hCG и се свързва с прекомерен овариален отговор на стимулация с гонадотропин. Късният COXS възниква повече от 10 дни след прилагането на hCG като резултат от настъпилите хормонални промени при бременност. Поради риск от развитие на COXS, пациентките трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне две седмици след прилагането на hCG.

Жени с известни рискови фактори за силен овариален отговор могат да бъдат особено предразположени към развитие на COXS в резултат на лечението с Elonva. При жени в първи цикъл на овариална стимулация, при които рисковите фактори са само частично известни, се препоръчва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци и симптоми на COXS.

За да се намали рискът от COXS, преди началото и на редовни интервали по време на лечението, трябва да се провежда ултразвуков контрол върху развитието на фоликулите. Едновременно определяне на серумните нива на естрадиол може също да бъде от полза. В рамките на програмите за асистирана репродукция, повишен риск за COXS е налице, когато има 18 или повече фоликула с диаметър 11 mm или повече. Ако са налице общо 30 или повече фоликула, се препоръчва прилагането на hCG да бъде преустановено.

В зависимост от степента на овариален отговор могат да се обмислят следните мерки за намаляване риска от развитие на COXS:

- преустановяване на по-нататъшното стимулиране с гонадотропин за максимум 3 дни (coasting);
- преустановяване на приложението на hCG и прекратяване на терапевтичния цикъл;
- прилагане на доза hCG по-ниска от 10 000 IU за стимулиране на крайното узряване на яйцеклетките, например 5 000 IU hCG или 250 микрограма рекомбинантен hCG (което се равнява на приблизително 6 500 IU);
- прекратяване на трансфера на свежи ембриони и криопрезервация на ембриони;
- избягване на приложението на hCG за поддръжка на лутеалната фаза.

Придържането към препоръчаната доза Elonva и цикълът на лечение, както и внимателното мониториране на овариалния отговор, са важни за намаляване на риска от

СОХС. Ако се развие СОХС, трябва да се приложи и да се следва стандартно и подходящо лечение на СОХС.

Овариална торзия

За овариална торзия се съобщава след лечение с гонадотропини, включително с Elonva. Овариалната торзия може да се дължи на други състояния, като СОХС, бременност, предходна абдоминална операция, анамнеза за овариална торзия и предходни или настоящи кисти. Увреждане на яйчника поради намалено кръвоснабдяване може да бъде ограничено в случай на ранна диагноза и незабавно отстраняване на торзията.

Многоплодна бременност

При лечение с всички видове гонадотропини, включително с Elonva, се съобщава за възникване на многоплодни бременности и раждания. Преди започване на лечението, жената и нейният партньор трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за майката (усложнения на бременността и раждането) и новороденото (ниско тегло при раждане). При жените, подложени на процедури на асистирана репродукция, рискът от многоплодна бременност се асоциира главно с броя на трансферираните ембриони.

Ектопична бременност

При инфертилни жени, подложени на асистирана репродукция, е налице повишена честота на ектопични бременности. Важно е да се направи ранно ехографско потвърждение, че бременността е вътрематочна и да се изключи вероятността за извънматочна бременност.

Вродени малформации

Честотата на вродени малформации след асистирана репродукция може да е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Предполага се, че това се дължи на разликите в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и по-високата честота на многоплодни бременности.

Овариални и други неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за овариални неоплазми и други неоплазми на репродуктивната система, доброкачествени и злокачествени, при жени, които неколккратно са били подложени на лечение за безплодие. Не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска за развитие на тези тумори при инфертилни жени.

Съдови усложнения

Съобщава се за тромбоемболични събития както свързани със, така и независимо от наличието на СОХС, в резултат на лечението с гонадотропини, включително с Elonva. Вътресъдова тромбоза, която може да възникне във вени или артериални съдове, може да доведе до намален кръвоток към жизненоважни органи или крайници. При жени с общоприети рискови фактори за тромбоемболични събития, като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване или тромбофилия, лечението с гонадотропини може допълнително да увеличи този риск. При тези жени ползите от прилагане на гонадотропин трябва да се оценят спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си носи повишен риск за тромбоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Elonva с други лекарствени

продукти. Тъй като корифолитропин алфа не е субстрат на цитохром Р450 ензимите, не се очакват метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти.

Elonva може да доведе до фалшиво положителен hCG тест за бременност, ако тестът е направен по време на овариална стимулация, част от цикъла за асистирана репродукция. Това може да се дължи на кръстосаната реактивност на някои hCG тестове за бременност с карбокси-терминалния пептид от бета-субединицата на Elonva.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

В случай на експозиция на Elonva по невнимание по време на бременност, клиничните данни не са достатъчни, за да се изключи нежелан изход от бременността. При проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. предклиничните данни за безопасността в точка 5.3). Употребата на Elonva по време на бременност не е показана.

Кърмене

Употребата на Elonva по време на кърмене не е показана.

Фертилитет

Elonva е показан за приложение при инфертилитет (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Elonva може да причини замайване. Жените трябва да бъдат посъветвани, ако почувстват замайване да не шофират и да не работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Elonva в рамките на клинични изпитвания (N=2 397) са дискомфорт в областта на таза (6,0 %), COXC (4,3 %, вж. също точка 4.4), главоболие (4,0 %), болка в областта на таза (2,9 %), гадене (2,3 %), умора (1,5 %) и болезненост в гърдите (1,3 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу са изброени основните нежелани реакции при жени, лекувани с Elonva в рамките на клинични изпитвания и постмаркетинговото наблюдение, по системно-органи класове и честота; много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност, както локални, така и генерализирани, включително обрив*
Психични нарушения	Нечести	Променливо настроение
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Замайване
Съдови нарушения	Нечести	Топли вълни
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
	Нечести	Раздуване на корема, повръщане, диария, запек
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болка в гърба
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	Нечести	Спонтанен аборт
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	СОХС, болка в областта на таза, дискомфорт в областта на таза, болезненост в гърдите
	Нечести	Овариална торзия, болка в аднексите, преждевременна овулация, болка в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Хематом на мястото на инжектиране, болка в мястото на инжектиране, чувствителност
Изследвания	Нечести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Болка, свързана с процедурата

*Нежеланите реакции са установени по време на постмаркетингово наблюдение.

Описание на избрани нежелани реакции

Освен това са съобщени и случаи на ектопична бременност и многоплодна бременност. Смята се, че те са свързани с асистирана репродукция или последваща бременност.

В редки случаи тромбоемболията се свързва с лечението с Eloqua, както и с други гонадотропини.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Прилагането на повече от една инжекция Elonva в рамките на един терапевтичен цикъл или прилагането на прекалено висока доза Elonva и/или (rec)FSH може да повиши риска от COXC. Вижте точка 4.4 относно мерки за намаляване риска от COXC.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: полови хормони и модулатори на половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA09

Механизъм на действие

Кориголитропин алфа е разработен като стимулант на фоликулното развитие с удължено действие със същия фармакодинамичен профил като (rec)FSH, но със значително по-удължено действие от FSH. Поради способността си да инициира и поддържа растежа на множествени фоликули в продължение на цяла седмица, еднократната подкожна инжекция с препоръчаната доза Elonva може да замести първите седем инжекции с който и да е (rec)FSH продукт за ежедневно прилагане в рамките на терапевтичния цикъл на КОС. Удълженото действие на FSH е постигнато чрез добавяне на карбокси-терминален пептид от бета-субединицата на човешки хорионгонадотропин (hCG) към бета-веригата на човешкия FSH. Кориголитропин алфа не проявява присъща LH/hCG активност.

Клинична ефикасност и безопасност

В три рандомизирани, двойнослепи клинични изпитвания, лечението с еднократна подкожна инжекция Elonva, 100 микрограма (проучване ENSURE) или 150 микрограма (проучвания ENGAGE и PURSUE), през първите седем дни от КОС, е сравнено с лечение с ежедневно прилаган recFSH, съответно в дози от 150, 200 или 300 IU. Във всяко от трите клинични изпитвания е приложено потискане на хипофизата посредством GnRH антагонист (инжекция ганиреликс ацетат в дневна доза от 0,25 mg).

В проучването ENSURE 396 здрави жени с нормална овулация, на възраст от 18 до 36 години, с телесно тегло по-малко от или равно на 60 kg, са преминали един цикъл на лечение със 100 микрограма Elonva и потискане на функцията на хипофизата с GnRH антагонист, като част от програма за асистирана репродукция. Първичната крайна точка за ефикасност е броят на взетите яйцеклетки. Медианата на общата продължителност на стимулация е 9 дни в двете групи, което показва, че са необходими два дни с прилагане на recFSH, за да бъде завършена овариалната стимулация от ден 8 от стимулацията нататък (в това проучване recFSH е приложен в деня, в който е приложен hCG).

В проучването ENGAGE 1 506 здрави жени с нормална овулация, на възраст от 18 до 36 години, с телесно тегло над 60 kg, но по-малко от или равно на 90 kg, са преминали един цикъл на лечение със 150 микрограма Elonva и потискане на функцията на хипофизата с GnRH антагонист, като част от програма за асистирана репродукция. Съпътстващите първични крайни точки за ефикасност са процентът на протичащите бременности и броят на взетите яйцеклетки. Медианата на общата продължителност на стимулация е 9 дни в двете групи, което показва, че са необходими два дни с прилагане на recFSH, за да бъде завършена овариалната стимулация от ден 8 от стимулацията нататък (в това проучване recFSH е приложен в деня, в който е приложен hCG).

В проучването PURSUE 1 390 здрави жени с нормална овулация, на възраст от 35 до 42 години, с телесно тегло по-голямо от или равно на 50 kg, са преминали един цикъл на лечение със

150 микрограма Elonva и потискане на функцията на хипофизата с GnRH антагонист, като част от програмата за асистирана репродукция. Първичната крайна точка за ефикасност е процентът витални бременности. Броят на взетите яйцеклетки е ключова вторична крайна точка за ефикасност. Медианата на общата продължителност на стимулация е 9 дни в двете групи, което показва, че е необходим един ден с прилагане на recFSH, за да бъде завършена овариалната стимулация от ден 8 от стимулацията нататък (в това проучване в деня на прилагане на hCG не е приложен recFSH).

Брой взети яйцеклетки

И в трите проучвания лечението с еднократна инжекция Elonva, 100 или 150 микрограма, през първите 7 дни от КОС, води до по-висок брой взети яйцеклетки в сравнение с ежедневно прилагане на recFSH. Установената разлика, обаче, е в рамките на предварително определените граници на еквивалентност (ENGAGE и ENSURE) или в границите на неинфериорност (PURSUE). Виж Таблица 1 по-долу.

Таблица 1: Среден брой взети яйцеклетки в ENSURE, ENGAGE и PURSUE Intent-to-Treat популация (Intent-to-Treat (ITT))

Параметър	ENSURE (18-36-годишна възраст) (телесно тегло по-малко от или равно на 60 kg)		ENGAGE (18-36-годишна възраст) (телесно тегло над 60 kg, но по-малко от или равно на 90 kg)		PURSUE (35-42-годишна възраст) (телесно тегло по-голямо от или равно на 50 kg)	
	Elonva 100 µg	recFSH 150 IU	Elonva 150 µg	recFSH 200 IU	Elonva 150 µg	recFSH 300 IU
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Среден брой яйцеклетки	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Разлика [95 % CI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2; 1,2]	

Бременност в резултат на цикли с незамразявани ембриони в ENGAGE и PURSUE

В проучването ENGAGE е демонстрирана неинфериорност между Elonva и recFSH чрез проценти протичаща бременност, като процент протичаща бременност се определя като наличие на поне един фетус със сърдечна дейност, доловена най-рано 10 седмици след трансфера на ембрионите.

В проучването PURSUE е демонстрирана неинфериорност между Elonva и (rec)FSH чрез проценти витална бременност, като процент витална бременност се определя като процент участници с поне един фетус със сърдечна дейност, доловена 5 до 6 седмици след трансфера на ембрионите.

Резултатите по отношение на бременността в резултат на цикли с незамразявани ембриони в проучванията ENGAGE и PURSUE са обобщени в Таблица 2 по-долу.

**Таблица 2: Резултати по отношение на бременността в резултат на цикли с
незамразявани ембриони в ENGAGE и PURSUE
Intent-to-Treat популация (ITT)**

Параметър	Цикли с незамразявани ембриони в ENGAGE (18-36-годишна възраст) (телесно тегло над 60 kg, но по-малко от или равно на 90 kg)			Цикли с незамразявани ембриони в PURSUE [‡] (35-42-годишна възраст) (телесно тегло равно на или по-голямо от 50 kg)		
	Elonva 150 µg	recFSH 200 IU	Разлика [95% CI]	Elonva 150 µg	recFSH 300 IU	Разлика [95% CI]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Процент витална бременност	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3; 1,4]
Процент протичаща бременност	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1; 2,3]
Процент живородени деца*	35,6%	34,4%	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3%	23,4%	-2,3 [-6,5; 1,9]

†Първичната крайна точка за ефикасност в проучването ENGAGE е протичаща бременност (оценена най-рано 10 седмици след трансфера на ембрионите).

‡Първичната крайна точка за ефикасност в проучването PURSUE е витална бременност, определена като процент участници с поне един фетус със сърдечна дейност, установена 5 до 6 седмици след трансфера на ембрионите.

*Процентът живородени деца е вторична крайна точка за ефикасност в проучванията ENGAGE и PURSUE.

В тези клинични изпитвания профилът на безопасност на еднократна инжекция Elonva е сравним с профила на ежедневно прилагани инжекции с recFSH.

Бременност в резултат на цикли с трансфер на замразени/размразени ембриони (Frozen Thawed Embryo Transfer, FTET) в ENGAGE и PURSUE

Проследяващото изпитване с FTET в ENGAGE включва жени, които са използвали най-малко един ембрион, размразен до една година след криопрезервация. Средният брой ембриони трансферирани в циклите с FTET в ENGAGE е 1,7 в двете терапевтични групи.

Проследяващото изпитване с FTET в PURSUE включва жени, които са използвали най-малко един ембрион, размразен до две години след последната криопрезервация в това изпитване. Средният брой ембриони, трансферирани в циклите с FTET в PURSUE е 2,4 в двете терапевтични групи. Това изпитване предоставя също и данни относно безопасността при кърмачета, родени след криопрезервация на ембриони.

Максималният брой цикли с FTET в проследяващото изпитване с FTET в ENGAGE и PURSUE са съответно 5 и 4. Резултатите по отношение на бременността в резултат на първите два цикъла с FTET в проучванията ENGAGE и PURSUE са обобщени в Таблица 3 по-долу.

**Таблица 3: Резултати по отношение на бременността в резултат на цикли с FTET в ENGAGE и PURSUE
Intent-to-Treat популация (ITT)**

	Цикли с FTET в ENGAGE (възраст 18-36 години) (телесно тегло над 60 kg, но по-малко или равно на 90 kg)						Цикли с FTET в PURSUE (възраст 35-42 години) (телесно тегло равно на или по-голямо от 50 kg)					
	Elonva 150 µg			recFSH 200 IU			Elonva 150 µg			recFSH 300 IU		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Цикъл с FTET 1^a												
Протичаща бременност	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Живородени деца	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
Цикъл с FTET 2^a												
Протичаща бременност	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Живородени деца	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = брой участници в събитието; N = общ брой участници

^a На трансфер на ембрион.

Вродени малформации, съобщени при кърмачета, родени след цикъл с трансфер на замразени/размразени ембриони (FTET)

В резултат на приложение на Elonva, в проследяващото проучване PURSUE 61 кърмачета са родени след цикъл с FTET, а 607 кърмачета, общо в проучванията ENSURE, ENGAGE и PURSUE, са родени след цикли на асистирана репродукция с незамразявани ембриони.

Процентът на вродени малформации (комбинирани тежки и леки), съобщен за кърмачета, родени след цикъл с FTET в проследяващото проучване PURSUE (16,4%), е сходен с този, съобщен за кърмачетата, родени след цикли на асистирана репродукция с незамразявани ембриони, общо в проучванията ENSURE, ENGAGE и PURSUE (16,8 %).

Имуногенност

От 2 511 жени, лекувани с Elonva, които след лечението са изследвани за образуване на антитела, при четири има доказано образуване на антитела (0,16 %), включително три, при които Elonva е приложена веднъж и една, при която Elonva е приложена два пъти. Във всеки един случай тези антитела са били неутрализиращи и не са взаимодействали с отговора на стимулацията или с нормалните физиологични отговори на оста хипоталамус-хипофиза-яйчници (ХХЯ). Две от тези четири жени са забременели по време на същия терапевтичен цикъл, в който са установени и антителата, което предполага, че наличието на неутрализиращи антитела след лечение с Elonva не е клинично значимо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Elonva в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хипогонадотропен хипогонадизъм (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на корифолитропин алфа са оценени след подкожно приложение при жени, подложени на терапевтичен цикъл на КОС.

Поради дългия елиминационен полуживот, серумните концентрации на корифолитропин алфа, достигнати след прилагане на препоръчаната доза, са достатъчни, за да поддържат развитие на множество фоликули в продължение на една седмица. Това обосновава заместването на първите седем инжекции ежедневно прилаган (rec)FSH с приложение на еднократна подкожна инжекция Elonva при КОС с цел развитие на множество фоликули и настъпване на последваща бременност в рамките на програмите за асистирана репродукция (вж. точка 4.2).

Телесното тегло е определящ фактор за експозицията към корифолитропин алфа. Експозицията на корифолитропин алфа след еднократна подкожна инжекция е 665 часа*ng/ml (AUC, 426-1 037 часа*ng/ml¹) и е сходна след прилагане на доза от 100 микрограма корифолитропин алфа при жени с телесно тегло по-малко от или равно на 60 kg и на доза от 150 микрограма корифолитропин алфа при жени с тегло над 60 kg.

Абсорбция

След еднократна подкожна инжекция с Elonva, максималната серумна концентрация на корифолитропин алфа е 4,24 ng/ml (2,49-7,21 ng/ml¹) и е достигната за 44 часа (35-57 часа¹) след приложението. Абсолютната бионаличност е 58 % (48-70 %¹).

Разпределение

Разпределението, метаболизмът и елиминирането на корифолитропин алфа са много сходни с тези на други гонадотропини, като например FSH, hCG и LH. След абсорбция в кръвта, корифолитропин алфа се разпределя предимно в яйчниците и бъбреците. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 9,2 l (6,5-13,1 l¹). Експозицията на корифолитропин алфа нараства пропорционално на дозата в диапазон от 60 микрограма до 240 микрограма.

Елиминиране

Корифолитропин алфа има елиминационен полуживот 70 часа (59-82 часа¹) и клирънс 0,13 l/h (0,10-0,18 l/h¹). Елиминирането на корифолитропин алфа се осъществява предимно чрез бъбреците, а степента на елиминиране може да бъде намалена при пациентки с бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.4). Чернодробният метаболизъм допринася в малка степен за елиминиране на корифолитропин алфа.

Други специални популации

Чернодробно увреждане

Въпреки, че няма данни от прилагането на корифолитропин алфа при пациенти с чернодробни увреждания, е малко вероятно чернодробните увреждания да повлияват фармакокинетичния профил на корифолитропин алфа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват наличие на специфичен риск при хора на базата на конвенционални проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане и фармакологични проучвания за безопасност.

¹ Прогнозен диапазон за 90 % от участниците.

Проучвания на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци показват, че корифолитропин алфа не повлиява фертилитета неблагоприятно. Прилагането на корифолитропин алфа при плъхове и зайци, преди и директно след чифтосване, както и в ранните етапи на бременността, е довело до ембриотоксичност. При прилагането при зайци преди чифтосване е наблюдавана тератогенност. Счита се, че както ембриотоксичността, така и тератогенността са резултат от суперовулаторното състояние на животните, които не са способни да поддържат развитието на по-голям брой ембриони над определен физиологичен праг. Тези данни имат ограничено значение за клиничната употреба на Elonva.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Захароза
Полисорбат 20
Метионин
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

За удобство на пациента, лекарственият продукт може да се съхранява при температура под 25°C за период от време не повече от 1 месец.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Elonva се доставя в предварително напълнена луер лок спринцовка от 1 ml (хидролитично стъкло тип I), затворена с бутало от бромбутилов еластомер и капачка за върха на спринцовката. Спринцовката е снабдена с автоматична система за безопасност за предпазване от случайно убождане с иглата след употреба. В опаковката има и стерилна инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml инжекционен разтвор.

Elonva се предлага в опаковки от 1 предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте Elonva, ако разтворът не е бистър.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/9/609/001
EU/1/9/609/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 януари 2010 г.
Дата на последно подновяване: 22 август 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

N.V. Organon
Veersemeer 4,
5347 JN Oss
Нидерландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

N.V. Organon
Kloosterstraat 6 5349 AB Oss
P.O. Box 20 5340 BH Oss
Нидерландия

Organon (Ireland) Ltd.
Drynam Road, Swords, Co. Dublin
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elonva 100 микрограма инжекционен разтвор
кориголитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 микрограма кориголитропин алфа в 0,5 ml инжекционен разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, захароза, полисорбат 20, метионин, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с автоматична система за безопасност (за предпазване от случайно убождане с иглата) и стерилна инжекционна игла. 0,5 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение (s.c.)

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕСъхранение при фармацевта

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Има две възможности:

1. Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C за период, не по-дълъг от 1 месец.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/609/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Elonva 100 µg инжекция
корифолитропин алфа

s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elonva 150 микрограма инжекционен разтвор
кориголитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 микрограма кориголитропин алфа в 0,5 ml инжекционен разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, захароза, полисорбат 20, метионин, натриев хидроксид (за корекция на pH), хлороводородна киселина (за корекция на pH), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с автоматична система за безопасност (за предпазване от случайно убождане с иглата) и стерилна инжекционна игла. 0,5 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение (s.c.)

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕСъхранение при фармацевта

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Има две възможности:

1. Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C за период, не по-дълъг от 1 месец.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/609/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Elonva 150 µg инжекция
корифолитропин алфа

s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Elonva 100 микрограма инжекционен разтвор

Elonva 150 микрограма инжекционен разтвор

корифолитропин алфа (corifollitropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Elonva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Elonva
3. Как да използвате Elonva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Elonva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Elonva и за какво се използва

Elonva съдържа активното вещество корифолитропин алфа и принадлежи към група лекарства, наричани гонадотропни хормони. Те играят важна роля за плодовитостта и възпроизводството при човека. Един от тези хормони е фоликулостимулиращият хормон (ФСХ), който е необходим при жените за растежа и узряването на фоликулите (малки кръгли торбички във Вашите яйчници, в които се намират яйцеклетките).

Elonva се използва за подпомагане на забременяването при жени, лекувани за безплодие, като например чрез ин витро оплождане (ИВО). ИВО включва вземане на яйцеклетки от яйчниците, оплождането им в лабораторни условия и връщането на ембриони в матката след няколко дни. Приложението на Elonva води до растеж и развитие на няколко фоликула по едно и също време чрез контролирана стимулация на яйчниците.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Elonva

Не използвайте Elonva, ако:

- сте алергични (свръхчувствителни) към корифолитропин алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- имате рак на яйчниците, гърдата, матката или мозъка (хипофизата или хипоталамуса)
- наскоро сте имали неочаквано влагалищно кървене, различно от менструалното, без установена причина
- яйчниците Ви не функционират, тъй като имате заболяване, наречено първична яйчникова недостатъчност
- имате яйчникови кисти или уголемени яйчници
- имате синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)
- сте имали синдром на овариална хиперстимулация (СОХС). СОХС е сериозен медицински проблем, който може да възникне, когато яйчниците са прекалено стимулирани. Вижте по-долу за допълнителна информация
- сте преминали цикъл на лечение с контролирана стимулация на яйчниците, който е довел

- до развитие на повече от 30 фоликула с размер 11 mm или по-голям
- броят на базалните антрални фоликули (броят на малките фоликули, които се установяват в яйчниците Ви в началото на менструалния цикъл) е по-голям от 20
- имате установени малформации на половите органи, несъвместими с нормална бременност
- имате фиброидни тумори на матката, които правят нормалната бременност невъзможна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди употребата на Elonva.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Лечението с гонадотропни хормони като Elonva може да причини синдром на овариална хиперстимулация (COXS). Това е сериозно медицинско състояние, при което яйчниците са прекалено стимулирани и развиващите се фоликули нарастват повече от нормалното. В редки случаи тежкият COXS може да бъде животозастрашаващ. Ето защо е много важно непосредственото наблюдение от Вашия лекар. За да се следят ефектите от лечението, ще се провежда ултразвуков скрининг на яйчниците Ви. Вашият лекар може също да изследва нивото на хормоните в кръвта (вижте също точка 4).

COXS води до внезапно натрупване на течност в стомаха или областта на гръдния кош и може да предизвика образуване на кръвни съсиреци. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите:

- силно подуване и болка в областта на стомаха (корема)
- гадене
- повръщане
- внезапно наддаване на тегло поради натрупване на течности
- диария
- намалено уриниране
- задух

Може да приложите Elonva само веднъж по време на един и същи цикъл на лечение, тъй като в противен случай рискът от развитие на COXS може да се увеличи.

Преди да започнете да прилагате това лекарство уведомете Вашия лекар, ако някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COXS).

Усукване на яйчниците

Усукването на яйчниците представлява извиване на яйчник. Извиването на яйчника може да предизвика прекъсване на кръвотока към него.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако:

- някога сте имали синдром на овариална хиперстимулация (COXS),
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна,
- Ви е правена стомашна (коремна) операция,
- някога сте имали усукване на яйчник,
- сте имали или имате кисти на яйчник или яйчниците.

Кръвен съсирек (тромбоза)

Лечението с гонадотропни хормони като Elonva (както и самата бременност) може да повиши риска за развитие на кръвен съсирек (тромбоза). Тромбозата представлява образуване на кръвен съсирек в кръвоносните съдове.

Кръвните съсиреци могат да предизвикат сериозни медицински състояния, като:

- запушване на кръвоносни съдове в белите Ви дробове (белодробна емболия)
- инсулт

- инфаркт
- проблеми с кръвоносните съдове (тромбофлебит)
- липса на приток на кръв (дълбока венозна тромбоза), което може да доведе до загуба на ръка или крак.

Моля, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете лечението особено, ако:

- знаете, че вече имате повишен риск за развитие на тромбоза
- Вие или Ваш близък роднина някога сте имали тромбоза
- сте със значително наднормено тегло.

Многоплодна бременност или вродени малформации

Дори ако само един ембрион бъде върнат в матката, има голяма вероятност да се родят близнаци или дори повече от две бебета. Многоплодната бременност носи повишен риск за здравето на майката и нейните деца. Многоплодните бременности и специфичните характеристики на двойките, лекувани за безплодие (например възрастта на жената, някои проблеми със спермата, генетичния фон на двамата родители), са свързани с повишен риск от възникване на малформации при плода.

Усложнения при бременността

Ако лечението с Elonva доведе до забременяване, рискът от извънматочна бременност (ектопична бременност) е повишен. Ето защо Вашият лекар ще направи ранен ултразвуков преглед, за да изключи възможността за извънматочна бременност.

Тумори на яйчниците и на други органи от репродуктивната система

Съобщава се за тумори на яйчниците и на други органи на репродуктивната система при жени, които са лекувани за безплодие. Не е известно дали лечението с лекарства за подпомагане на забременяването повишава риска за възникване на тези тумори при жени с безплодие.

Други медицински състояния

В допълнение, преди да започнете приложението на това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако:

- имате бъбречно заболяване,
- имате нелекувани проблеми на щитовидната жлеза или на хипоталамуса,
- имате хипофункция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм),
- имате надбъбречни жлези, които не функционират правилно (надбъбречна недостатъчност),
- имате високи нива на пролактин в кръвта (хиперпролактинемия),
- имате друго медицинско състояние (например диабет, сърдечно заболяване или друго хронично заболяване),
- сте били предупредени от лекар, че бременността може да е опасна за Вас.

Други лекарства и Elonva

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Ако направите тест за бременност по време на лечението за безплодие с Elonva, тестът може неправилно да отчете, че сте бременна. Вашият лекар ще Ви посъветва в кой момент да започнете да правите тестове за бременност. Свържете се с Вашия лекар в случай на положителен тест за бременност.

Бременност и кърмене

Не трябва да използвате Elonva, ако сте бременна или смятате, че е възможно да сте бременна, или ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Elonva може да причини замайване. Ако почувствате замайване, не трябва да шофирате или да работите с машини.

Elonva съдържа натрий

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. той практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Elonva

Винаги използвайте Elonva точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Elonva се използва при жени, които са на лечение за безплодие като ин витро оплождане (ИВО). По време на това лечение Elonva се прилага в комбинация с друго лекарство (т. нар. GnRH антагонист), за да предотврати твърде ранното отделяне на яйцеклетка от яйчниците Ви. Лечението с GnRH антагонист обикновено започва 5 до 6 дни след инжектирането на Elonva.

Използването на Elonva в комбинация с GnRH агонист (друго лекарство, което предотвратява твърде ранното отделяне на яйцеклетки от яйчниците Ви) не се препоръчва.

Доза

При лечението на жени в детеродна възраст дозата Elonva се определя в зависимост от телесното тегло и възрастта.

- Еднократна доза от 100 микрограма се препоръчва при жени с телесно тегло по-малко от или равно на 60 килограма и на възраст 36 години или по-млади.
- Еднократна доза от 150 микрограма се препоръчва при жени:
 - с телесно тегло над 60 килограма, независимо от възрастта.
 - с телесно тегло 50 килограма или повече и на възраст над 36 години.

Жени на възраст над 36 години с телесно тегло под 50 килограма не са проучвани.

		Телесно тегло		
		Под 50 kg	50 – 60 kg	Над 60 kg
Възраст	36 години или по-млади	100 микрограма	100 микрограма	150 микрограма
	Над 36 години	Не са проучвани.	150 микрограма	150 микрограма

По време на първите седем дни след приложението на Elonva, не трябва да се прилага (рекомбинантен) фоликулостимулиращ хормон ((р)ФСХ). Седем дни след инжекцията Elonva, по преценка на Вашия лекар цикълът на стимулация при Вас може да продължи с друг гонадотропен хормон, като например (р)ФСХ. То може да продължи за още няколко дни докато са налице достатъчен брой фоликули със съответните размери. Това може да се установи при преглед с ултразвук. След това лечението с (р)ФСХ се спира и се предизвиква узряване на яйцеклетките чрез прилагане на чХГ (човешки хорионгонадотропин). Вземането на яйцеклетките се осъществява 34 - 36 часа след това.

Как се прилага Elonva

Лечението с Elonva трябва да се проследява от лекар, специалист в лечението на безплодие. Elonva се инжектира под кожата (подкожно) в кожна гънка (която можете да захванете между палеца и показалеца), за предпочитане малко под пъпа. Инжекцията може да бъде направена от медицински специалист (например медицинска сестра), Вашия партньор или от Вас, след подробно инструктиране от лекар. Винаги прилагайте Elonva точно както е препоръчал Вашият

лекар. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт. В края на тази листовка са представени инструкциите за приложение „стъпка по стъпка”.

Не инжектирайте Elonva в мускул.

Elonva се предлага в предварително напълнена спринцовка с автоматична система за безопасност за предотвратяване на неволно убождане с иглата след употреба.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Elonva или (p)ФСХ

Ако смятате, че сте използвали повече Elonva или (p)ФСХ, отколкото би трябвало, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Elonva

Ако сте пропуснали да приложите Elonva в деня, в който е трябвало да го направите, веднага се свържете с Вашия лекар. Не инжектирайте Elonva без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Едно възможно усложнение от лечението с гонадотропни хормони, като Elonva, е нежеланата свръхстимулация на яйчниците. Вероятността за появата на това усложнение може да се намали чрез внимателно проследяване на броя на зреещите фоликули. Вашият лекар ще наблюдава яйчниците Ви чрез ултразвук, за да проследи внимателно броят на зреещите фоликули. Той може също да изследва нивата на хормони в кръвта. Първите симптоми на свръхстимулация на яйчниците могат да се проявят като болка в стомаха (корема), гадене или повръщане. Свръхстимулацията на яйчниците може да се развие до медицинско състояние, наречено синдром на овариалната хиперстимулация (СОХС), което може да бъде сериозен медицински проблем. В по-тежки случаи това може да доведе до уголемяване на яйчниците, натрупване на течност в корема и/или гърдите (което може да предизвика внезапно напълняване поради натрупване на течност) или съсиреци в кръвоносните съдове. Свържете се с Вашия лекар без да отлагате, ако имате болка в стомаха (корема) или някакви други симптоми на овариална хиперстимулация, дори ако се появят няколко дни след инжекцията.

Вероятността от поява на нежелана реакция е описана в следните категории:

Чести (може да засегнат 1 до 10 жени)

- Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)
- Болка в областта на таза
- Гадене
- Главоболие
- Дискомфорт в областта на таза
- Болезненост в гърдите
- Отпадналост (умора)

Нечести (може да засегнат 1 до 10 жени)

- Усукуване на яйчника (овариална торзия)
- Повишени чернодробни ензими

- Спонтанен аборт
- Болка след процедура за изваждане на яйцеклетки
- Болка, свързана с процедурата
- Твърде ранно отделяне на яйцеклетки (преждевременна овулация)
- Раздуване на корема
- Повръщане
- Диария
- Запек
- Болка в гърба
- Болка в гърдите
- Синини или болка в мястото на инжектиране
- Чувствителност
- Промени в настроението
- Замайване
- Топли вълни

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Алергични реакции (реакции на свръхчувствителност, както локални, така и общи, включително обрив).

Има съобщения и за случаи на извънматочна бременност (ектопична бременност) и многоплодна бременност. Счита се, че тези нежелани реакции не са свързани с приложението на Elonva, а с процедурата за асистирана репродукция или последващата бременност.

Лечението с Elonva, подобно на други гонадотропини, се свързва в редки случаи с кръвни съсиреци (тромбоза), които се образуват в кръвоносен съд, откъсват се и се придвижват с циркулиращата кръв, като блокират друг кръвоносен съд (тромбоемболия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Elonva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху етикета след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранение при фармацевта

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранение при пациента

Има две възможности:

1. Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
2. Да се съхранява до 25°C за период, не по-дълъг от 1 месец. Отбележете датата, от която започвате да съхранявате продукта извън хладилник и го използвайте в рамките на един месец след това.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте Elonva

- ако е съхраняван извън хладилник за повече от един месец.
- ако е съхраняван извън хладилник при повече от 25°C.
- ако забележите, че разтворът не е бистър.
- ако забележите, че спринцовката или иглата са повредени.

Не изхвърляйте празната или неизползвана спринцовка в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Elonva

- Активното вещество е корифолитропин алфа. Всяка предварително напълнена спринцовка Elonva 100 микрограма инжекционен разтвор съдържа 100 микрограма в 0,5 милилитра (ml) инжекционен разтвор. Всяка предварително напълнена спринцовка Elonva 150 микрограма инжекционен разтвор съдържа 150 микрограма в 0,5 милилитра (ml) инжекционен разтвор.
- Другите съставки са: натриев цитрат, захароза, полисорбат 20, метионин и вода за инжекции. За корекция на pH може да е използван натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина.

Как изглежда Elonva и какво съдържа опаковката

Elonva е бистър и безцветен воден инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка с автоматична система за безопасност, която предпазва от случайно убождане с иглата след употреба. В опаковката, заедно със спринцовката, се съдържа и стерилна инжекционна игла. Всяка спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор. В една опаковка се съдържа една предварително напълнена спринцовка.

Elonva се предлага в две концентрации: 100 микрограма и 150 микрограма инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производители

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Нидерландия.
Organon (Ireland) Ltd., Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ирландия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673

+357 22866700

cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: + 46 (0)77 5700488

medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

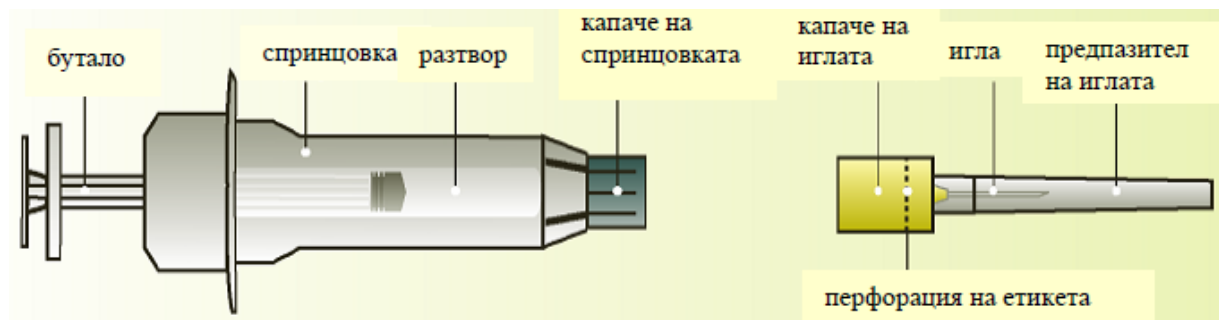
Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

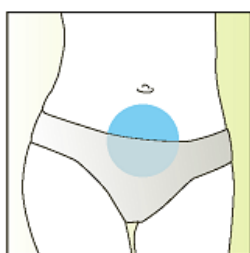
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

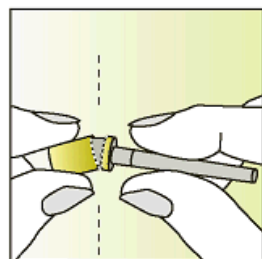
Елементи на Elonva спринцовка с игла



Подготовка за инжекцията



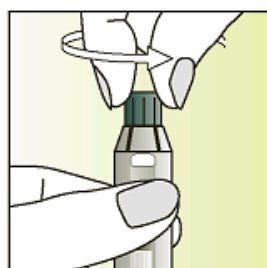
1.
 - Измийте си ръцете със сапун и вода, и ги подсушете, преди да използвате Elonva.
 - Почистете мястото на инжектиране (областта точно под пъпа) с дезинфектант (например спирт), за да отстраните бактериите от повърхността.
 - Почистете около 5 cm около мястото, в което ще влезе иглата и изчакайте поне една минута, докато дезинфектантът изсъхне, преди да инжектирате.



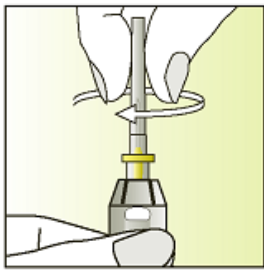
2.
 - Докато чакате дезинфектантът да изсъхне, разкъсайте етикета по перфорираната линия и отстранете капачето на иглата
 - Оставете предпазителя да стои върху иглата
 - Поставете иглата с предпазителя върху суха и чиста повърхност, докато пригответе спринцовката.



3.
 - Хванете спринцовката така че сивото капаче да сочи нагоре
 - Потупайте леко спринцовката с пръст, за да улесните придвижването на въздушните мехурчета нагоре.



4.
 - Дръжте спринцовката в изправено положение
 - Отвъртете капачето на спринцовката в посока обратна на часовниковата стрелка.

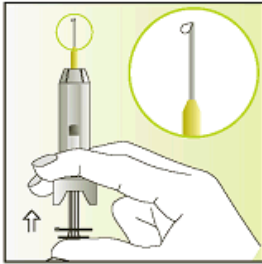


- 5.
- Продължете да държите спринцовката в изправено положение
 - Поставете иглата с предпазителя върху спринцовката като въртите в посока на часовниковата стрелка.

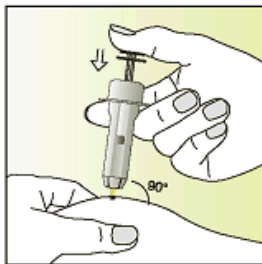


- 6.
- Продължете да държите спринцовката в изправено положение
 - Отстранете предпазителя на иглата като го дръпнете право нагоре и го изхвърлете
 - **ВНИМАВАЙТЕ** с иглата.

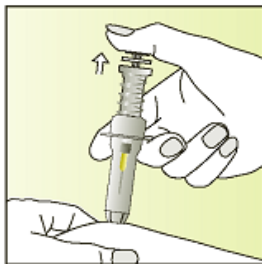
Инжектиране



- 7.
- Сега хванете спринцовката между показалеца и средния пръст в положение с иглата нагоре
 - Поставете палеца си на буталото
 - Внимателно натиснете буталото докато на върха на иглата се появи малка капчица.



- 8.
- Захванете кожна гънка между палеца и показалеца
 - Вкарайте цялата игла под ъгъл 90 градуса в кожната гънка
 - **ВНИМАТЕЛНО** натиснете буталото докато то не може да се придвижи повече и задръжте
 - **ПРЕБРОЙТЕ ДО ПЕТ**, за да сте сигурни, че е инжектирано цялото количество.



- 9.
- Махнете палеца от буталото
 - Иглата автоматично ще се прибере в спринцовката, където ще остане блокирана.