

1. LEGEMIDLETS NAVN

Elonva 150 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mikrogram korifollitropin alfa* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

*korifollitropin alfa er et glykoprotein fremstilt i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per injeksjon, dvs. er så godt som «natriumfritt».

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar og fargeløs vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Elonva er indisert for kontrollert ovarial stimulering [Controlled Ovarian Stimulation (COS)] i kombinasjon med en gonadotropinfrisettende hormon- (GnRH) antagonist for utvikling av multiple follikler hos kvinner som deltar i medisinsk assisterte fertilitetsteknikkprogrammer [Assisted Reproductive Technology (ART) program].

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ved behandling av kvinner i fertil alder er Elonva-dosen basert på vekt og alder.

- Én enkelt dose på 100 mikrogram anbefales til kvinner som veier 60 kg eller mindre og som er 36 år eller yngre.
- Én enkelt dose på 150 mikrogram anbefales til kvinner:
 - som veier mer enn 60 kg uavhengig av alder
 - som veier 50 kg eller mer og som er eldre enn 36 år.

Kvinner eldre enn 36 år som veide mindre enn 50 kg ble ikke undersøkt.

		Vekt		
		Under 50 kg	50 – 60 kg	Over 60 kg
Alder	36 år eller yngre	100 mikrogram	100 mikrogram	150 mikrogram
	Eldre enn 36 år	Ikke undersøkt	150 mikrogram	150 mikrogram

De anbefalte Elonva-dosene har bare blitt fastsatt i en behandlingssyklus med en GnRH antagonist som ble administrert fra stimuleringsdag 5 eller 6 og fremover (se også pkt. 4.1, 4.4, og 5.1).

Stimuleringsdag 1

Elonva skal administreres som en enkel subkutan injeksjon, fortrinnsvis i bukveggen, i løpet av den tidlige follikkelfase i menstruasjonssyklusen.

Stimuleringsdag 5 eller 6:

Behandling med en GnRH antagonist skal helst startes på stimuleringsdag 5 eller 6 avhengig av ovarial respons, dvs. antallet og størrelsen på voksende follikler. Samtidig påvisning av serumnivået for østradiol kan også være nyttig. GnRH antagonisten brukes for å unngå premature topper av luteiniserende hormon (LH).

Stimuleringsdag 8:

Syv dager etter injeksjonen med Elonva på stimuleringsdag 1, kan COS-behandlingen fortsette med daglige injeksjoner av (rekombinant) follikkelstimulerende hormon [(rec) FSH] inntil kriterium for å sette i gang den endelige oocytmodningen (3 follikler ≥ 17 mm) er oppnådd. Den daglige dosen av (rec) FSH kan avhenge av den ovariale responsen. Hos normale respondere tilrådes en daglig dose på 150 IE (rec) FSH. Administrering av (rec) FSH på den dagen humant koriongonadotropin (hCG) administreres kan utelates avhengig av ovarial respons. Vanligvis oppnås adekvat follikkelutvikling gjennomsnittlig rundt den niende behandlingdagen (variasjonsbredde 6 til 18 dager).

Så snart tre follikler ≥ 17 mm er observert gis en enkelt injeksjon på 5000 opp til 10000 IE hCG på den samme dagen eller dagen etter, for å indusere den endelige oocytmodningen. I tilfelle en for kraftig ovarial respons oppstår, se anbefalinger gitt i pkt 4.4 for å redusere risikoen for å utvikle ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke gjort studier på pasienter med nyresvikt. Fordi eliminasjonshastigheten av korifollitropin alfa kan bli redusert hos pasienter med nyresvikt, anbefales ikke bruk av Elonva til disse kvinnene (se pkt 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Selv om data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon ikke er tilgjengelig, er det usannsynlig at nedsatt leverfunksjon vil påvirke utskillelsen av korifollitropin alfa (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Elonva i den pediatrike populasjonen ved den godkjente indikasjonen.

Administrasjonsmåte

Subkutan injeksjon av Elonva kan utføres av kvinnen selv eller hennes partner under forutsetning av at legen har gitt behørig instruksjon. Egenadministrering av Elonva skal bare utføres av kvinner som er velmotiverte, tilstrekkelig trent og med tilgang til råd fra ekspertise.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tumor i ovarier, bryster, livmor, hypofyse eller hypotalamus.
- Unormal (ikke menstruasjon) vaginalblødning uten kjent/diagnostisert årsak.
- Primær ovarialsvikt
- Ovarialcyster eller forstørrede ovarier
- Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) i anamnesen.

- En tidligere COS syklus som resulterte i mer enn 30 follikler ≥ 11 mm målt ved ultralydundersøkelse.
- Basal antralfollikel-telling > 20 .
- Fibromyomer i uterus som er uforenlige med graviditet.
- Misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlige med graviditet.
- Polycystisk ovarialsyndrom (PCOS)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Utredning av infertilitet før oppstart av behandling

Før behandlingen starter, skal parets infertilitet evalueres på en hensiktsmessig måte. Kvinner skal utredes særskilt for hypothyreose, binyrebarkinsuffisiens, hyperprolaktinemi og tumorer i hypofyse eller hypothalamus, og egnet spesifikk behandling skal gis. Medisinske forhold som gjør at graviditet er kontraindisert, må også utredes før behandling med Elonva starter.

Dosering i stimuleringscyklusen.

Elonva er bare ment å gis som én enkelt subkutan injeksjon. Ytterligere injeksjoner med Elonva skal ikke gis innenfor samme behandlingssyklus. (Se også pkt. 4.2).

Etter administrering av Elonva skal det ikke gis noe annet FSH-inneholdende preparat i tillegg før stimuleringsdag 8 (se også pkt. 4.2).

Nyresvikt

Hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nyreinsuffisiens kan eliminasjonshastigheten av korifollitropin alfa bli redusert (se pkt. 4.2 og 5.2). Derfor anbefales ikke bruk av Elonva hos disse kvinnene.

Ikke anbefalt ved bruk av en protokoll med GnRH agonist

Det er begrensede data på bruk av Elonva i kombinasjon med en GnRH agonist. Resultater fra en liten ikke-kontrollert studie antyder en høyere ovarial respons enn i kombinasjon med en GnRH antagonist. Derfor anbefales ikke Elonva i kombinasjon med en GnRH agonist (se også pkt. 4.2).

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

OHSS er en medisinsk hendelse som skiller seg fra ukomplisert ovarial vekst. Kliniske tegn og symptomer på mild og moderat OHSS er buksmerter, kvalme, diaré, mild til moderat forstørrelse av ovarier og ovarialcyster. Alvorlig OHSS kan være livstruende. Kliniske tegn og symptomer på alvorlig OHSS er store ovarialcyster, akutt buksmerte, ascites, pleural effusjon, hydrothorax, dyspné, oliguri, hematologiske abnormiteter og vektøkning. I sjeldne tilfeller kan venøs eller arteriell tromboembolisme forekomme i forbindelse med OHSS. Forbigående unormale leverfunksjonstester som tyder på hepatisk dysfunksjon med eller uten morfologiske endringer på leverbiopsi har også vært rapportert i forbindelse med OHSS.

OHSS kan være forårsaket av administrering av hcG og av graviditet (endogent hCG). Tidlig OHSS forekommer vanligvis innen 10 dager etter administrering av hCG og kan assosieres med en uttalt ovarial respons på gonadotropinstimulering. Sen OHSS forekommer mer enn 10 dager etter administrering av hCG som en konsekvens av de hormonelle endringene ved graviditet. På grunn av risikoen for å utvikle OHSS, skal pasienter overvåkes i minst to uker etter administrering av hCG.

Kvinner med kjente risikofaktorer for høy ovarial respons kan være spesielt tilbøyelig til å utvikle OHSS etter behandling med Elonva. For kvinner med bare delvis kjente risikofaktorer

som har hatt sin første syklus med ovarial stimulering, anbefales tett observasjon for tidlige tegn og symptomer på OHSS.

For å redusere risikoen for OHSS, bør utredning av follikkelutviklingen ved hjelp av ultralydscanning av foretas før behandling og med jevne mellomrom under behandlingen. Samtidig påvisning av østradiolnivåer i serum kan også være nyttig. Ved ART er det en økt risiko for OHSS med 18 eller flere follikler på 11 mm eller mer i diameter. Når det er 30 eller flere follikler totalt tilrådes det å holde tilbake administrering av hCG.

Avhengig av den ovariale responsen, kan følgende tiltak overveies for å redusere risikoen for OHSS:

- holde tilbake ytterligere stimulering med et gonadotropin i maksimum 3 dager (coasting);
- holde tilbake hCG og avbryte behandlingssyklusen;
- administrere en dose lavere enn 10 000 IE med hCG for å sette i gang den endelige oocytmodningen, f.eks. 5000 IE hCG eller 250 mikrogram rec- hCG (som er ekvivalent med ca 6500 IE);
- avbryte transfer av ferske embryoer og fryse ned embryoer;
- unngå administrering av hCG til lutealfasestøtte.

Overholdelse av den anbefalte Elonva-dosen og behandlingssyklusen og nøye overvåking av den ovariale responsen er viktig for å redusere risikoen for OHSS. Dersom OHSS utvikles, skal standard og hensiktsmessig behandling av OHSS implementeres og følges.

Ovarial torsjon

Ovarial torsjon har vært rapportert etter behandling med gonadotropiner, inkludert Elonva. Ovarial torsjon kan være relatert til andre forhold som OHSS, graviditet, tidligere underlivsoperasjoner, ovarial torsjon i sykehistorien og tidligere eller nåværende ovarialcyster. Skade på eggstokken på grunn av redusert blodtilførsel kan begrenses ved tidlig diagnose og umiddelbar detorsjon.

Flerlingegraviditet

Flerlingegraviditeter og -fødsler har vært rapportert for all behandling med gonadotropiner, inkludert Elonva. Kvinnen og hennes partner må underrettes om de potensielle risikoene for moren (graviditet og fødselskomplikasjoner) og for det nyfødte barnet (lav fødselsvekt) før behandlingen starter. Hos kvinner som gjennomgår ART- prosedyrer er risikoen for flerlingegraviditet hovedsakelig relatert til antallet overførte embryoer.

Ektopisk svangerskap

Infertile kvinner som gjennomgår ART, har en økt forekomst av ektopiske svangerskap. Det er viktig å få en tidlig ultralydbekreftelse på at en graviditet er intrauterin, og å utelukke muligheten for ektrauterin graviditet.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser etter ART kan være litt høyere enn etter spontan befruktning. Dette er antatt å skyldes forskjeller i foreldrenes karakteristika (f.eks. morens alder, spermienes karakteristika) og den høyere forekomsten av flerlingegraviditeter.

Neoplasier i ovarier og andre reproduksjonsorganer

Det har vært rapporter på både benigne og maligne neoplasier i ovarier og andre reproduksjonsorganer, hos kvinner som har gjennomgått flere regimer for behandling av infertilitet. Det er ikke fastslått hvorvidt behandling med gonadotropiner øker utgangsrisikoen

for disse svulstene hos infertile kvinner.

Vaskulære komplikasjoner

Tromboemboliske hendelser både i sammenheng med og uavhengig av OHSS, har vært rapportert etter behandling med gonadotropiner, inkludert Elonva. Intravaskulære tromboser, som kan oppstå i venøse eller arterielle blodkar, kan føre til redusert blodtilstrømning til vitale organer eller til ekstremitetene. Hos kvinner med generelt anerkjente risikofaktorer for tromboemboliske hendelser, slik som en personlig eller familiær anamnese, alvorlig overvekt eller trombofili, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke denne risikoen. Hos disse kvinnene må fordelene ved å gi gonadotropiner veies mot risikoene. Det bør imidlertid bemerkes at graviditet i seg selv også innebærer en økt risiko for trombose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med Elonva og andre legemidler er blitt utført. Fordi korifollitropin alfa ikke er et cytokrom P450 enzymsubstrat, er det ikke forventet noen metabolske interaksjoner med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

I tilfelle utilsiktet eksponering for Elonva under graviditet, er kliniske data ikke tilstrekkelige til å utelukke en skadelig utgang av svangerskapet. I dyrestudier har reproduksjonstoksisitet vært rapportert (se prekliniske sikkerhetsdata i pkt 5.3). Bruk av Elonva er ikke indisert under graviditet.

Amming

Elonva er ikke indisert for bruk under amming.

Fertilitet

Elonva er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Elonva kan forårsake svimmelhet. Kvinner bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de føler seg svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige rapporterte bivirkningene hos kvinner under behandling med Elonva i kliniske studier (N=2397) er ubehag i bekkenet (6,0 %), OHSS (4,3 %, se også pkt. 4.4), hodepine (4,0 %), smerte i bekkenet (2,9 %), kvalme (2,3 %), tretthet (1,5 %) og ømme bryst (1,3 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabellen under fremviser de viktigste bivirkningene hos kvinner behandlet med Elonva i kliniske studier og overvåkning etter markedsføring i henhold til organklassesystem og frekvens, svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Hypersensitivitetsreaksjoner, både lokale og generaliserte, inkludert utslett*
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Humørsvingninger
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hodepine Svimmelhet
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hetetokter
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Kvalme Oppblåst (utspilt) mage, oppkast, diaré, forstoppelse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Ryggsmerter
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Mindre vanlige	Spontanabort
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige Mindre vanlige	OHSS, bekkensmerter, ubehag i bekkenet, ømme bryst Ovarial torsjon, smerte i livmorvedhengene, prematur ovulasjon, brystsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	Tretthet Hematom på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, irritabilitet
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Prosedyremessige smerter

*Bivirkninger ble identifisert via overvåkning etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tillegg har ektopisk graviditet og flerlingegraviditeter vært rapportert. Disse er ansett å være relatert til ART eller påfølgende graviditet.

Behandling med Elonva har, som med andre gonadotropiner, i sjeldne tilfeller blitt assosiert med tromboembolisme.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Mer enn én injeksjon med Elonva innenfor en behandlingscyklus eller en for høy dose Elonva og/eller (rec) FSH kan øke risikoen for OHSS. Se pkt. 4.4 angående tiltak for å redusere risikoen for OHSS.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner
ATC-kode: G03GA09

Virkningsmekanisme

Korifollitropin alfa er designet som en langtidsvirkende follikelstimulerende substans med den samme farmakodynamiske profilen som (rec) FSH, men med en utpreget forlenget varighet av FSH aktivitet. På grunn av dens evne til å initiere og vedlikeholde multipl follikulær vekst i en hel uke, kan en enkelt subkutan injeksjon med den anbefalte dosen av Elonva erstatte de første syv injeksjonene av ethvert daglig (rec) FSH preparat i en COS behandlingssyklus. Den lange varigheten av FSH aktivitet ble oppnådd ved å legge karboksyterminalpeptiden av β -subenheten til humant koriongonadotropin (hCG) til β -kjeden til humant FSH. Korifollitropin alfa utøver ingen kroppsegen LH/hCG aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

I tre randomiserte, dobbeltblinde kliniske studier ble behandling med én enkelt subkutan injeksjon med Elonva, 100 mikrogram (ENSURE-studien) eller 150 mikrogram (ENGAGE og PURSUE-studien), i de første syv dagene av COS, sammenlignet med behandling med en daglig dose på henholdsvis 150, 200 eller 300 IE recFSH. Undertrykkelse av hypofysen med en GnRH antagonist (daglig injeksjon av en dose på 0,25 mg ganirelixacetat) ble brukt i hver av de tre kliniske studiene.

I ENSURE-studien ble 396 friske kvinner med normal ovulasjon i alderen 18 til 36 år med en kroppsvekt på 60 kg eller mindre, behandlet i én syklus med 100 mikrogram Elonva og hypofyseundertrykkelse med en GnRH antagonist som del av et ART program. Det primære effektendepunktet var antall uthentede oocytter. Median total stimuleringsvarighet var 9 dager for begge gruppene, hvilket indikerer at to dager med recFSH var nødvendig for å fullføre ovarial stimulering fra stimuleringsdag 8 og videre (recFSH ble gitt på hCG-dagen i denne studien).

I ENGAGE-studien ble 1506 friske kvinner med normal ovulasjon i alderen 18 til 36 år med en kroppsvekt på over 60 kg og under eller lik 90 kg, behandlet i én syklus med 150 mikrogram Elonva og hypofyseundertrykkelse med en GnRH antagonist som del av et ART program. Det co-primære effektendepunktet var graden av pågående graviditeter og antallet uthentede oocytter. Median total stimuleringsvarighet var 9 dager for begge gruppene, hvilket indikerer at to dager med recFSH var nødvendig for å fullføre ovarial stimulering fra stimuleringsdag 8 og videre (recFSH ble gitt på hCG-dagen i denne studien).

I PURSUE-studien ble 1390 friske kvinner med normal ovulasjon i alderen 35 til 42 år med en kroppsvekt på 50 kg eller mer, behandlet i én syklus med 150 mikrogram Elonva og hypofyseundertrykkelse med en GnRH antagonist som del av et ART program. Det primære effektendepunktet var graden av friske graviditeter. Antallet uthentede oocytter var et viktig sekundært effektendepunkt. Median total stimuleringsvarighet var 9 dager for begge gruppene, hvilket indikerer at én dag med recFSH var nødvendig for å fullføre ovarial stimulering fra stimuleringsdag 8 og videre (ingen recFSH ble gitt på hCG-dagen i denne studien).

Antall uthentede oocytter

I alle de tre studiene resulterte behandling med én enkelt injeksjon med Elonva, 100 eller 150 mikrogram, i de første syv dagene av COS, i et høyere antall uthentede oocytter sammenlignet med en daglig dose recFSH. Forskjellene var allikevel innenfor de forhåndsdefinerte ekvivalens- (ENGAGE og ENSURE) eller non-inferiority- (PURSUE) marginene. Se tabell 1 under.

Tabell 1: Gjennomsnittlig antall oocytter hentet ut fra ENSURE, ENGAGE og PURSUE Intent-to-Treat Population (ITT)

Parameter	ENSURE (18-36 års alder) (kroppsvekt 60 kg eller mindre)		ENGAGE (18-36 års alder) (kroppsvekt over 60 kg og under eller lik 90 kg)		PURSUE (35-42 års alder) (kroppsvekt 50 kg eller mer)	
	Elonva 100 µg	recFSH 150 IE	Elonva 150 µg	recFSH 200 IE	Elonva 150 µg	recFSH 300 IE
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Gjennomsnittlig antall oocytter	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Forskjell [95 % KI]	2,5 [1,2, 3,9]		1,2 [0,5, 1,9]		0,5 [-0,2, 1,2]	

Graviditet fra de ferske syklusene i ENGAGE og PURSUE

I ENGAGE-studien ble det vist non-inferiority i graden av pågående graviditeter mellom Elonva og recFSH, med graden av pågående graviditeter definert som tilstedeværelse av minst ett foster med hjerteaktivitet påvist minst 10 uker etter embryotransfer.

I PURSUE-studien ble det vist non-inferiority i graden av friske graviditeter mellom Elonva og recFSH med graden av friske graviditeter definert som prosentandelen av deltagere med minst ett foster med hjerteaktivitet påvist 5 til 6 uker etter embryotransfer.

Graviditetsresultatene fra de ferske syklusene i ENGAGE og PURSUE er summert i tabell 2 under.

Tabell 2: Graviditetsresultater fra de Ferske Syklusene i ENGAGE og PURSUE Intent-to-Treat Population (ITT)

Parameter	Ferske Sykluser i ENGAGE [†] (18-36 års alder) (kroppsvekt over 60 kg og under eller lik 90 kg)			Ferske Sykluser i PURSUE [‡] (35-42 års alder) (kroppsvekt 50 kg eller mer)		
	Elonva 150 µg	recFSH 200 IE	Forskjell [95%KI]	Elonva 150 µg	recFSH 300 IE	Forskjell [95 % KI]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Graden av friske graviditeter	39,9 %	39,1 %	1,1 [-3,8, 5,9]	23,9 %	26,9 %	-3,0 [-7,3, 1,4]
Graden av pågående graviditeter	39,0 %	38,1 %	1,1 [-3,8, 5,9]	22,2 %	24,0 %	-1,9 [-6,1, 2,3]
Graden av levende fødte barn*	35,6 %	34,4 %	1,3 [-3,5, 6,1]	21,3 %	23,4 %	-2,3 [-6,5, 1,9]

[†]Det primære effektendepunktet i ENGAGE-studien var pågående graviditet (påvist minst 10 uker etter embryotransfer).

[‡]Det primære effektendepunktet i PURSUE-studien var graden av friske graviditeter, definert som prosentandelen av deltagere med minst ett foster med hjerteaktivitet påvist 5 til 6 uker etter embryotransfer.

*Graden av levende fødte barn var et sekundært effektendepunkt i ENGAGE og PURSUE.

I disse kliniske studiene var sikkerhetsprofilen med én enkelt injeksjon med Elonva sammenlignbar med daglige injeksjoner av recFSH.

Graviditet fra «Frozen-Thawed Embryo Transfer (FTET)» sykluser i ENGAGE og PURSUE

FTET-oppfølgingsstudien til ENGAGE inkluderte kvinner som fikk tint opp minst ett embryo til bruk inntil minst ett år etter kryopreservering. Gjennomsnittlig antall overførte embryoer i FTET syklusene i ENGAGE var 1,7 i begge behandlingsgruppene.

FTET-oppfølgingsstudien til PURSUE inkluderte kvinner som fikk tint opp minst ett embryo til bruk innen to år etter datoen for den siste kryopreserveringen i denne studien. Gjennomsnittlig antall overførte embryoer i FTET- syklusene i PURSUE var 2,4 i begge behandlingsgruppene. Studien fremskaffet også sikkerhetsdata for barn født fra kryopreserverte embryoer.

Det maksimale antallet FTET -sykluser var henholdsvis 5 og 4 i FTET-oppfølgingsstudien til ENGAGE og PURSUE. Graviditetsresultatene fra de to første FTET-syklusene i ENGAGE og PURSUE er summert i tabell 3 under.

**Tabell 3: Graviditetsresultater fra FTET-syklusene i ENGAGE og PURSUE
Intent-to-Treat Population (ITT)**

	FTET-sykluser i ENGAGE (18-36 års alder) (kroppsvekt over 60 kg og under eller lik 90 kg)						FTET-sykluser i PURSUE (35-42 års alder) (kroppsvekt over eller lik 50 kg)					
	Elonva 150 µg			recFSH 200 IU			Elonva 150 µg			recFSH 300 IU		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
FTET syklus 1^a												
Pågående graviditeter	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Levende fødte barn	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
FTET syklus2^a												
Pågående graviditeter	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Levende fødte barn	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = antall deltagere med hendelsen; N = det totale antall deltagere

^a Per embryotransfer.

Medfødte misdannelser rapportert hos spedbarn født etter en «frozen-thawed embryo transfer (FTET) syklus

Etter bruk av Elonva, ble 61 spedbarn født etter en FTET-syklus og 631 spedbarn ble født etter ferske ART-sykluser. Graden av medfødte misdannelser (kombinasjon av alvorlige og mindre alvorlige) rapportert hos spedbarn født etter en FTET-syklus (16,4 %) tilsvarte de som ble rapportert etter ferske ART-sykluser (19,5 %).

Immunogenitet

Av de 2511 kvinnene behandlet med Elonva som ble utredet for dannelsen av antistoffer etter behandling, hadde fire (0,16 %) påviselig antistoffdannelse, inkludert tre som hadde blitt eksponert for Elonva én gang og én som hadde blitt eksponert for Elonva to ganger. I hvert tilfelle var disse antistoffene ikke-nøytraliserende og interfererte ikke med stimuleringsresponsen eller den normale fysiologiske responsen på hypotalamus-hypofyse-gonadalaksen. To av disse fire kvinnene ble gravide i løpet av den samme behandlingssyklusen der antistoffene ble påvist. Dette tyder på at tilstedeværelsen av ikke-nøytraliserende antistoffer etter stimulering med Elonva ikke er klinisk relevant.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Elonva i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hypogonadotrop hypogonadisme (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametere for korifollitropin alfa ble undersøkt etter subkutan administrering hos kvinner som gjennomgikk en COS behandlingssyklus.

På grunn av den lange halveringstiden er serumkonsentrasjoner av korifollitropin alfa, etter administrering av den anbefalte dosen, tilstrekkelige til å vedlikeholde multipel follikkelvekst i en hel uke. Dette rettferdiggjør erstatning av de første syv daglige injeksjonene av (rec)FSH med én enkelt subkutan injeksjon med Elonva i COS for utvikling av multiple follikler og graviditet i et ART program (se pkt. 4.2).

Kroppsvekt er en avgjørende faktor for eksponering for korifollitropin alfa. Eksponering for korifollitropin alfa etter én enkelt subkutan injeksjon er 665 timer*ng/ml (AUC, 426-1,037 timer*ng/ml¹) og er sammenfallende etter administrering av 100 mikrogram korifollitropin alfa til kvinner med kroppsvekt under eller lik 60 kg og 150 mikrogram korifollitropin alfa til kvinner med kroppsvekt over 60 kg.

Absorpsjon

Etter én enkelt subkutan injeksjon med Elonva, er den maksimale serumkonsentrasjonen for korifollitropin alfa 4,24 ng/ml (2,49-7,21 ng/ml¹) og nås etter 44 timer (35-57 timer¹) etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er 58 % (48-70 %¹).

Distribusjon

Distribusjon, metabolisme og eliminasjon av korifollitropin alfa er svært lik andre gonadotropiner som FSH, hCG og LH. Etter absorpsjon til blodbanen, distribueres korifollitropin alfa hovedsakelig til ovariene og nyrene. Distribusjonsvolumet ved steady state er 9,2 l (6,5-13,1 l¹). Eksponering for korifollitropin alfa øker proporsjonalt med dosen innenfor variasjonsbredden fra 60 mikrogram til 240 mikrogram.

Eliminasjon

Korifollitropin alfa har en halveringstid på 70 timer (59-82 timer¹) og clearance på 0,13 l/t (0,10-0,18 l/t¹). Eliminasjon av korifollitropin alfa skjer overveiende via nyrene og eliminasjonshastigheten kan være redusert hos pasienter med nyreinsuffisiens (se pkt. 4.2 og 4.4). Metabolisme i lever bidrar i liten grad til eliminasjon av korifollitropin alfa.

Andre spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Selv om data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon ikke er tilgjengelig, er det usannsynlig at nedsatt leverfunksjon vil påvirke den farmakokinetiske profilen til korifollitropin alfa.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering.

¹ Forutsatt variasjonsbredde for 90 % av deltagerne

Studier på reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner indikerte at korifollitropin alfa ikke har negativ påvirkning på fertilitet. Administrering av korifollitropin alfa til rotter og kaniner, før og like etter parring, og under tidlig drektighet førte til embryotoksisitet. Når administrert til kaniner før parring har teratogenisitet vært observert. Både embryotoksisitet og teratogenisitet anses som en konsekvens av dyrets hyperovulatoriske tilstand som gjør det umulig å understøtte et antall embryoer over et fysiologisk tak. Disse funnenes relevans for den kliniske bruken av Elonva er begrenset.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitrat
Sukrose
Polysorbat 20
Methionin
Natriumhydroksid (til justering av pH)
Saltsyre (til justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C).

Skal ikke fryses.

Av praktiske årsaker er det tillatt for pasienten å oppbevare preparatet ved eller under 25°C i en periode som ikke overskrider 1 måned.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Elonva leveres i ferdigfylte 1 ml sprøyter (type I hydrolytisk glass) med Luer-lock, lukket med et stempel av brombutyl elastomer og en topphette. Sprøyten er utstyrt med et automatisk sikkerhetssystem for å hindre skader av nålestikk etter bruk og er pakket sammen med en steril injeksjonsnål. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Elonva er tilgjengelig i pakningsstørrelser med 1 ferdigfylt sprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruk ikke Elonva hvis oppløsningen er uklar.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/609/002/

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. januar 2010

Dato for siste fornyelse: 22. august 2014

10. OPPDATERINGSDATO

18. mai 2017

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.