

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 100 mikrograma/0,5 mL

Pakovanje: napunjen injekcioni špric, 1x0,5 mL

Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 150 mikrograma/0,5 mL

Pakovanje: napunjen injekcioni špric, 1x0,5mL

1. N.V. ORGANON

Proizvođač: **2. ORGANON IRELAND LIMITED**

1. Kloosterstraat 6, Oss, Holandija

Adresa: **2. Swords, Drynam Road, P.O.Box 2857, Dublin, Irska**

Podnosilac zahteva: **MERCK SHARP & DOHME D.O.O.**

Adresa: **Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd - Novi Beograd**

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

1. IME LEKA

Elonva[®], 100 mikrograma/0,5mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Elonva[®], 150 mikrograma/0,5mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: korifolitropin alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Elonva, 100 mikrograma/0,5 mL

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 100 mikrograma korifolitropina alfa* u 0,5 mL rastvora za injekciju.

Elonva, 150 mikrograma/0,5 mL

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 150 mikrograma korifolitropina alfa* u 0,5 mL rastvora za injekciju.

*korifolitropin alfa je glikoprotein proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO, eng. *Chinese Hamster Ovary*).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar i bezbojan vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Elonva je indikovano za kontrolisanu stimulaciju jajnika u kombinaciji sa antagonistima gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) u cilju razvoja višestrukih folikula kod žena u okviru postupaka medicinski potpomognute oplodnje (eng. *Assisted Reproductive Technology, ART*).

4.2. Doziranje i način primene

Tarapijom lekom Elonva treba da se započne pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju problema fertiliteta.

Doziranje

Kod lečenja žena reproduktivne dobi, doza leka Elonva zasniva se na telesnoj masi i starosti.

- Pojedinačna doza od 100 mikrograma preporučuje se kod žena telesne mase jednake ili manje od 60 kilograma i starosti od 36 godina ili mlađih.

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

- Pojedinačna doza od 150 mikrograma preporučuje se kod žena:
 - telesne mase veće od 60 kilograma, bez obzira na starost.
 - telesne mase 50 kilograma ili više, koje su starije od 36 godina.

Žene starije od 36 godina i telesne mase manje od 50 kilograma nisu bile ispitivane.

		Telesna masa		
		Manje od 50 kg	50–60 kg	Više od 60 kg
Starost	36 godina ili mlađe	100 mikrograma	100 mikrograma	150 mikrograma
	Starije od 36 godina	Nisu ispitane.	150 mikrograma	150 mikrograma

Preporučene doze leka Elonva ustanovljene su samo u ciklusu lečenja s antagonistom GnRH koji se primenjivao od 5. ili 6. dana stimulacije i nadalje (videti takođe odeljke 4.1, 4.4 i 5.1).

1. dan stimulacije:

Lek Elonva treba primeniti kao jednokratnu potkožnu injekciju, po mogućnosti u zid abdomena, tokom rane folikularne faze menstrualnog ciklusa.

5. ili 6. dan stimulacije:

Lečenje antagonistom GnRH treba započeti 5. ili 6. dana stimulacije zavisno od odgovora jajnika, tj. broja i veličine folikula koji se razvijaju. Istovremeno određivanje nivoa estradiola u serumu može takođe biti korisno. Antagonist GnRH se koristi za sprečavanje prevremenog naglog porasta nivoa luteinizirajućeg hormona (LH).

8. dan stimulacije

Sedam dana nakon upotrebe injekcije leka Elonva 1. dana stimulacije, terapija kontrolisanom stimulacijom jajnika može biti nastavljena dnevnim injekcijama (rekombinantnog) folikulostimulirajućeg hormona [(rek)FSH] sve dok se ne postigne kriterijum za oslobađanje finalnog zrelog oocita (3 folikula \geq 17 mm). Dnevna doza (rekombinantnog) FSH može zavisiti od odgovora jajnika. Kod pacijentkinja kod kojih je odgovor bio normalan, preporučuje se dnevna doza od 150 i.j. (rek) FSH. Primena rekombinantnog FSH se može izostaviti na dan kada se primenjuje humani horionski gonadotropin (hCG). Uopšteno, adekvatan razvoj folikula se u proseku postiže do devetog dana lečenja (raspon od 6 do 18 dana).

Čim se primete tri folikula \geq 17 mm, istog dana ili sledećeg, primenjuje se jednokratna injekcija od 5000 i.j. do 10000 i.j. hCG kako bi se podstaklo konačno sazrevanje oocita. U slučaju prekomernog odgovora jajnika, videti preporuku u odeljku 4.4 kako bi se smanjio rizik za razvoj sindroma hiperstimulacije jajnika (eng. *ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS).

Posebne grupe pacijentkinja

Oštećenje funkcije bubrega:

Nisu sprovedena klinička ispitivanja kod pacijentkinja sa bubrežnom insuficijencijom. S obzirom na to da brzina eliminacije korifolitropina alfa može biti smanjena kod pacijentkinja sa bubrežnom insuficijencijom ne preporučuje se primena leka Elonva kod ove grupe pacijentkinja (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre:

Iako nisu dostupni podaci o primeni kod pacijentkinja sa oštećenjem jetre, ne očekuje se da bi oštećenje funkcije

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

jetre uticalo na eliminaciju korifolitropina alfa (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena leka Elonva nije primenjiva u pedijatrijskoj populaciji unutar odobrene indikacije.

Način davanja

Supkutanu injekciju leka Elonva može primeniti sama pacijentkinja ili njen partner ako im je lekar dao odgovarajuća uputstva. Samo pacijentkinje koje su dobro motivisane, odgovarajuće obučene i kojima je savet stručnjaka lako dostupan mogu samostalno primenjivati lek Elonva.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- Tumori jajnika, dojke, uterusa, hipofize ili hipotalamusa.
- Abnormalno (nemenstrualno) vaginalno krvarenje bez poznatog/diganostikovanog uzroka.
- Primarna insuficijencija jajnika.
- Ciste na jajniku ili uvećani jajnici.
- Sindrom hiperstimulacije jajnika u anamnezi (OHSS).
- Prethodni ciklus kontrolisane stimulacije jajnika koji je rezultirao sa više od 30 folikula ≥ 11 mm izmerenih ultrazvučnim pregledom.
- Bazalni broj antralnih folikula većih od 20
- Fibroidni tumori uterusa koje su nespojivi sa trudnoćom.
- Malformacije polnih organa koje su nespojive sa trudnoćom.
- Policistični ovarijalni sindrom (PCOS).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Procena neplodnosti pre početka lečenja

Pre početka terapije, infertilitet para treba da bude ocenjen kao ogovarajući. Sa posebnom pažnjom treba proceniti postojanje hipotiroidizma, adrenokortikalne insuficijencije, hiperprolaktinemije, tumora hipofize ili hipotalamusa i uvesti odgovarajuće lečenje. Pre početka lečenja lekom Elonva treba proceniti zdravstvena stanja koja su kontraindikacije za trudnoću.

Doziranje tokom ciklusa stimulacije

Elonva je namenjena za jednokratnu supkutanu injekciju. Dodatne injekcije leka Elonva ne bi trebalo davati u okviru istog ciklusa (videti odeljak 4.2).

Nakon primene leka Elonva ne bi trebalo primeniti dodatne lekove koje sadrže FSH pre 8. dana stimulacije (videti odeljak 4.2).

Insuficijencija bubrega

Kod pacijentkinja sa blagom, umerenom ili teškom bubrežnom isuficijencijom može biti smanjena brzina
Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)
Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

eliminacije korifolitropina alfa (videti odeljke 4.2 i 5.2). Stoga, se kod ovih žena ne preporučuje primena leka Elonva.

Nije preporučeno kod protokola sa GnRH agonistima

Ograničeni su podaci o istovremenoj upotrebi leka Elonva sa agonistima GnRH. Rezultati malog nekontrolisanog ispitivanja ukazuju na jači odgovor jajnika nego u kombinaciji sa antagonistom GnRH. Iz ovih razloga se istovremena primena leka Elonva sa agonistima GnRH ne preporučuje (videti odeljak 4.2).

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Sindrom hiperstimulacije jajnika je medicinski događaj različit od nekomplikovanog uvećanja jajnika. Klinički simptomi i znakovi blagog do umerenog OHSS-a su bol u abdomenu, mučnina, dijareja, blago ili umereno uvećanje jajnika i ciste na jajniku. Težak oblik OHSS može ugroziti život. Klinički znaci i simptomi teškog OHSS-a su velike ciste na jajniku, akutni bol u abdomenu, ascites, pleuralni izliv, hidrotoraks, dispneja, oligurija, hematološki poremećaji i porast telesne mase. U retkim slučajevima mogu se javiti venska ili arterijska tromboembolija povezana sa OHSS-om. Takođe su prijavljene prolazne abnormalnosti funkcionalnih testova jetre, povezane sa OHSS-om, koje ukazuju na poremećaje funkcije jetre, uz morfološke promene na biopsiji jetre ili bez njih.

OHSS može da bude izazvan primenom hCG kao i trudnoćom (endogeni hCG). Rani OHSS se obično javlja unutar 10 dana od primene hCG-a, može biti povezan sa prekomernim odgovorom jajnika na stimulaciju gonadotropinom. Kasni OHSS se javlja više od 10 dana nakon početka primene hCG-a, a kao rezultat hormonskih promena u trudnoći. Zbog rizika razvoja OHSS-a, pacijentkinje bi trebalo pratiti najmanje 2 nedelje nakon primene hCG-a.

Žene sa poznatim faktorima rizika za pojačan odgovor jajnika su naročito sklone razvoju OHSS nakon lečenja lekom Elonva. Kod žena koje imaju prvi ciklus stimulacije jajnika kod kojih su faktori rizika samo delimično poznati, preporučuje se pažljivo praćenje ranih znakova i simptoma OHSS.

Kako bi se smanjio rizik od OHSS-a, pre početka lečenja i u redovnim intervalima tokom lečenja treba ultrazvučno proveravati razvoj folikula. Istovremeno određivanje nivoa estradiola u serumu može takođe biti korisno. U postupku medicinski potpomognute oplodnje sa 18 ili više folikula, od 11 mm ili više u prečniku, postoji povećan rizik od OHSS-a. Kada je prisutno ukupno više od 30 folikula preporučuje se prestanak primene hCG-a.

Zavisno od odgovora jajnika, treba razmotriti sledeće mere kako bi se smanjio rizik od OHSS:

- zaustaviti dalju stimulaciju gonadotropinom do najviše 3 dana (*coasting*);
- obustaviti primenu hCG-a i otkazati ciklus lečenja;
- primeniti doze manje od 10000 i.j. hCG-a za aktiviranje poslednje faze sazrevanja oocita npr. 5000 i.j. hCG –a ili 250 mikrograma rekombinantnog hCG-a (što odgovara otprilike 6500 i.j.);
- otkazati transfer svežeg embriona i krioprezervirati (zamrznuti) embrione;
- izbegavati primenu hCG-a za podsticanje lutealne faze.

Kako bi se smanjio rizik OHSS-a veoma je važno pridržavati se preporučenih doza leka Elonva kao i ciklusa lečenja i pažljivog praćenja odgovora jajnika. Ako se razvije OHSS, potrebno je primeniti i pridržavati se standardnog i odgovarajućeg lečenja OHSS-a.

Torzija (uvrtanje) jajnika

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

Nakon lečenja gonadotropinima, uključujući lek Elonva, prijavljena je torzija jajnika. Ovo može da bude povezano sa stanjima kao što su sindrom hiperstimulacije ovarijuma (OHSS), trudnoća, ranija operacija u predelu abdomena, torzija jajnika u anamnezi, ranija ili postojeća cista na jajniku. Oštećenje jajnika zbog smanjenog dotoka krvi se može svesti na minimum, ranom dijagnostikom i neodložnom detorzijom jajnika.

Višeploidne trudnoće

Višeploidne trudnoće i porođaji zabeleženi su kod svih oblika lečenja gonadotropinima, uključujući lek Elonva. Pre početka lečenja potrebno je upozoriti pacijentkinje i njihove partnere na potencijalne rizike za majku (trudnoća i komplikacije pri porođaju) i novorođenče (mala porođajna težina). Kod žena u postupku medicinski potpomognute oplodnje (ART) rizik od višeploidnih trudnoća je povezan uglavnom sa brojem vraćenih embriona.

Ektopične trudnoće

Infertilne žene u postupku medicinski potpomognute oplodnje imaju povećanu incidenciju vanmateričnih trudnoća. Stoga je važno rano ultrazvučno potvrditi da se radi o materičnoj trudnoći i isključiti mogućnost vanmaterične trudnoće.

Kongenitalne malformacije

Incidencija kongenitalnih malformacija nakon postupka medicinski potpomognute oplodnje može da bude neznatno povišena nego nakon spontanog začeća. Smatra se da su razlog tome razlike u osobina roditelja (npr. starost majke, osobine sperme) kao i veća incidencija višeploidnih trudnoća.

Neoplazme jajnika i druge neoplazme reproduktivnog sistema

Prijavljene su neoplazme jajnika i drugih reproduktivnih organa, kako benigne tako i maligne, kod žena koje su bile lečene primenom različitih terapijskih protokola u terapiji infertiliteta. Još uvek nije utvrđeno da li terapija gonadotropinima povećava rizik od ovih tumora kod žena sa infertilitetom.

Vaskularne komplikacije

Tromboembolijski događaji, povezani ili nezavisni od OHSS, zabeleženi su nakon lečenja gonadotropinima, uključujući i lek Elonva. Intravaskularna tromboza, koja može nastati u venskim ili arterijskim krvnim sudovima, može dovesti do smanjenog protoka krvi u vitalne organe ili ekstremitete. Kod žena sa opšte poznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su lična ili porodična anamneza, teška gojaznosti ili trombofilije, lečenje gonadotropinima može dodatno povećati rizik. Kod tih žena treba proceniti korist i rizike primene gonadotropina. Međutim, treba znati da i sama trudnoća nosi povećan rizik od tromboze.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka Elonva sa drugim lekovima. Metaboličke interakcije sa drugim lekovima se ne očekuju jer korifolitropin alfa nije supstrat enzima citohroma P450.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

Trudnoća

U slučaju nehote izloženosti leku Elonva tokom trudnoće, nema dovoljno kliničkih podataka koji bi mogli isključiti neželjen ishod po trudnoću. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti pretkliničke podatke o bezbednosti primene u odeljku 5.3). Elonva nije indikovana za primenu u trudnoći.

Dojenje

Elonva nije indikovana za primenu u toku dojenja.

Fertilitet

Elonva je indikovana za primenu u lečenju neplodnosti (videti odeljak 4.1)

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena klinička ispitivanja procene sposobnosti upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Elonva može uzrokovati vrtoglavicu. Žene treba savetovati da ukoliko oseće vrtoglavicu ne smeju upravljati vozilima ili rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva zabeležena u kliničkim ispitivanjima za vreme lečenja lekom Elonva (N=2397) su nelagodnost u karlici (6,0%), OHSS (4,3% videti odeljak 4.4), glavobolja (4,0%), bol u karlici (2,9%), mučnina (2,3%), umor (1,5%), bolna osetljivost dojki (1,3%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku navedena su glavna neželjena dejstva iz kliničkih ispitivanja zabeležena kod žena koje su lečene lekom Elonva. Neželjena dejstva su razvrstana po sistemima organa i učestalosti pojavljivanja na veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i veoma retka ($< 1/10000$). U okviru iste kategorije učestalosti neželjena dejstva su navedena u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Sistem organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Psijijatrijski poremećaji	Povremena	promene raspoloženja
Poremećaji nervnog sistema	Česta	glavobolja
	Povremena	vrtoglavica
Vaskularni poremećaji	Povremena	valunzi
Gastrointestinalni poremećaji	Česta	mučnina
	Povremena	distenzija abdomena, povraćanje, dijareja, konstipacija
Poremećaji mišićno-	Povremena	bol u leđima

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	Povremena	spontani pobačaj
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	Česta	OHSS, bol u karlici, nelagodnost u karlici, osetljivost dojki
	Povremena	torzija jajnika, bol u adneksama materice, preuranjena ovulacija, bol u dojkama
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Česta	umor
	Povremena	hematom na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije, nadražljivost
Laboratorijska ispitivanja	Povremena	povišena vrednost alanin aminotransferaza, povišena vrednost aspartat aminotransferaza
Povrede i trovanja	Povremena	bol pri postupku

Opis odabranih neželjenih reakcija

Dodatno su zabeležene ektopične trudnoće i višeploidne trudnoće. Smatra se da su povezane sa medicinski potpomognutom oplodnjom ili posledičnom trudnoćom.

U retkim slučajevima, tromboembolija je povezana sa lečenjem lekom Elonva kao i sa drugim gonadoropinima.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: + 381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

Više od jedne injekcije u okviru jednog ciklusa ili previsoke doze leka Elonva i/ili (rek) FSH mogu povećati rizik od OHSS-a. Za mere smanjenja rizika od OHSS-a videti odeljak 4.4.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitourinarnog sistema, gonadotropini

ATC kod: G03GA09

Mehanizam dejstva

Korifolitropin alfa je dizajniran kao kontinuirani stimulator folikula istog farmakodinamskog profila kao i (rek) FSH, ali sa izrazito produženim trajanjem u odnosu na aktivnost FSH. S obzirom na mogućnost iniciranja i održavanja rasta većeg broja folikula tokom cele nedelje, jednokratna supkutana injekcija leka Elonva u preporučenoj dozi može zameniti prvih sedam injekcija bilo kojeg (rek)FSH koji se primenjuje jednom dnevno u ciklusu kontrolisane stimulacije jajnika. Dugotrajna aktivnost FSH postignuta je dodavanjem peptida sa karboksilnim krajem β -podjedinice humanog horionskog gonadotropina (hCG) na β -lanac humanog FSH. Korifolitropin alfa ne pokazuje nikakvu intrinzičnu LH/hCG aktivnost.

Klinička efikasnost i bezbednost

U tri randomizovana, dvostruko slepa, klinička ispitivanja, lečenje jednom supkutanom injekcijom leka Elonva u dozi od 100 mikrograma (ispitivanje ENSURE) ili 150 mikrograma (ispitivanja ENGAGE i PURSUE) tokom prvih sedam dana kontrolisane stimulacije jajnika bilo je poređeno sa lečenjem dnevnom dozom rekFSH od 150, 200, odnosno 300 i.j. Supresija hipofize pomoću antagonista GnRH (injekcija ganireliksacetata u dnevnoj dozi od 0,25 mg) primenjivana je u svakom od ova tri klinička ispitivanja.

U ispitivanju ENSURE, 396 zdravih žena sa normalnom ovulacijom starosti od 18 do 36 godina i telesne mase od 60 kg ili manje bilo je lečeno tokom jednog ciklusa dozom od 100 mikrograma leka Elonva uz supresiju hipofize antagonistom GnRH u sklopu ART programa. Primarni ishod efikasnosti bio je broj dobijenih oocita. Medijana ukupnog trajanja stimulacije iznosila je 9 dana u obe grupe, što pokazuje da su bila potrebna dva dana primene rekFSH da bi se završila stimulacija jajnika od 8. dana stimulacije i nadalje (u ovom ispitivanju rekFSH je primenjen na dan hCG-a).

U ispitivanju ENGAGE, 1506 zdravih žena sa normalnom ovulacijom starosti od 18 do 36 godina i telesne mase veće od 60 kg, ali manje ili jednake 90 kg bilo je lečeno tokom jednog ciklusa dozom od 150 mikrograma leka Elonva uz supresiju hipofize antagonistom GnRH u sklopu ART programa. Ko-primarni ishodi efikasnosti bili su stopa trudnoće u toku i broj dobijenih oocita. Medijana ukupnog trajanja stimulacije iznosila je 9 dana u obe grupe, što pokazuje da su bila potrebna dva dana primene rekFSH da bi se završila stimulacija jajnika od 8. dana stimulacije i nadalje (u ovom ispitivanju rekFSH je primenjen na dan hCG-a).

U ispitivanju PURSUE, 1390 zdravih žena sa normalnom ovulacijom starosti od 35 do 42 godina i telesne mase od 50 kg ili veće bilo je lečeno tokom jednog ciklusa dozom od 150 mikrograma leka Elonva uz supresiju hipofize antagonistom GnRH u sklopu ART programa. Primarni ishod efikasnosti bila je stopa vijabilnih trudnoća. Broj dobijenih oocita bio je ključni sekundarni ishod efikasnosti. Medijana ukupnog trajanja

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

stimulacije bila je 9 dana u obe grupe, što pokazuje da je bio potreban jedan dan primene rekFSH da se završi stimulacija jajnika od 8. dana stimulacije i nadalje (u ovom ispitivanju rekFSH nije primenjen na dan hCG-a).

Broj dobijenih oocita

U sva tri ispitivanja, lečenje jednom injekcijom leka Elonva u dozi od 100 ili 150 mikrograma tokom prvih sedam dana kontrolisane stimulacije jajnika dovelo je do većeg broja dobijenih oocita u poređenju sa dnevnom dozom rekFSH. Međutim, razlike su se nalazile unutar unapred definisanih granica ekvivalencije (ENGAGE i ENSURE) ili neinferiornosti (PURSUE). Videti Tabelu 1.

**Tabela 1: Srednja vrednost broja oocita dobijenih u ispitivanjima ENSURE, ENGAGE i PURSUE
Populacija planirana za lečenje (ITT)**

Parametar	ENSURE (starosti od 18 do 36 godina) (telesna masa manja ili jednaka 60 kg)		ENGAGE (starosti od 18 do 36 godina) (telesna masa veća od 60 kg i manja ili jednaka 90 kg)		PURSUE (starosti od 35 do 42 godine) (telesna masa veća ili jednaka 50 kg)	
	Elonva 100 mikrograma	rekFSH 150 i.j.	Elonva 150 mikrograma	rekFSH 200 i.j.	Elonva 150 mikrograma	rekFSH 300 i.j.
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Srednja vrednost broja oocita	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Razlika [95% CI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2; 1,2]	

Trudnoća iz ciklusa sa svežim embrionima u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE

U ispitivanju ENGAGE, neinferiornost je bila dokazana stopama trudnoća u toku za lek Elonva u odnosu na rekFSH, gde je stopa trudnoća u toku definisana kao prisutnost najmanje jednog fetusa sa radom srca procenjenim najmanje 10 nedelja nakon transfera embriona.

U ispitivanju PURSUE, neinferiornost je bila dokazana stopom vijabilnih trudnoća za lek Elonva u odnosu na rekFSH, gde je stopa vijabilnih trudnoća definisana kao procenat ispitanica sa najmanje jednim fetusom sa radom srca procenjenim 5 do 6 nedelja nakon transfera embriona.

Rezultati trudnoće iz ispitivanja ENGAGE i PURSUE u ciklusima sa svežim embrionima prikazani su u Tabeli 2.

**Tabela 2: Rezultati trudnoće u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE u ciklusima sa svežim embrionima
Populacija planirana za lečenje (ITT)**

Parametar	Ciklusi sa svežim embrionima u ispitivanju ENGAGE [†] (starosti od 18 do 36 godina) (telesna masa veća od 60 kg i manja ili jednaka 90 kg)			Ciklusi sa svežim embrionima u ispitivanju PURSUE [‡] (starosti od 35 do 42 godine) (telesna masa veća ili jednaka 50 kg)		
	Elonva 150 mikrograma	rekFSH 200 i.j.	Razlika [95% CI]	Elonva 150 mikrograma	rekFSH 300 i.j.	Razlika [95% CI]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Stopa vijabilnih trudnoća	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3; 1,4]
Stopa trudnoća u toku	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1; 2,3]
Stopa živorođenih*	35,6%	34,4%	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3%	23,4%	-2,3 [-6,5; 1,9]

[†]Primarni ishod efikasnosti u ispitivanju ENGAGE bila je stopa trudnoća u toku (procenjeno najmanje 10 nedelja nakon prenosa fetusa).

[‡]Primarni ishod efikasnosti u ispitivanju PURSUE bila je stopa vijabilnih trudnoća definisana kao procenat ispitanica sa najmanje jednim fetusom sa radom srca procenjenim 5 do 6 nedelja nakon transfera fetusa.

*Stopa živorođenih bila je sekundarni ishod efikasnosti u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE.

U ovim kliničkim ispitivanjima bezbednosni profil jednokratne injekcije leka Elonva je uporediv sa dnevnim injekcijama rekombinantnog FSH.

Trudnoća iz ciklusa sa odmrznutim embrionima (eng. Frozen-Thawed Embryo Transfer, FTET) u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE

U ispitivanje praćenja FTET-a za ENGAGE bile su uključene žene kojima je odmrznut bar jedan embrion za transfer sve do najmanje jednu godinu nakon krioprezervacije. Srednja vrednost broja embriona transferovanih u FTET ciklusima u ispitivanju ENGAGE iznosila je 1,7 u obe lečene grupe.

U ispitivanje praćenja FTET-a za PURSUE bile su uključene žene kojima je odmrznut bar jedan embrion za transfer unutar dve godine od datuma poslednje krioprezervacije za ovo ispitivanje. Srednja vrednost broja embriona transferovanih u FTET ciklusima u ispitivanju PURSUE iznosila je 2,4 u obe lečene grupe. Ovo ispitivanje je dalo i podatke o bezbednosti primene leka za odojčad rođenu nakon transfera krioprezerviranih embriona.

U ispitivanju praćenja FTET-a maksimalni broj FTET ciklusa bio je 5 za ENGAGE, odnosno 4 za PURSUE. Rezultati trudnoće iz prva dva FTET ciklusa u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE prikazani su u Tabeli 3.

**Tabela 3: Rezultati trudnoće iz FTET ciklusa u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE
Populacija planirana za lečenje (eng. *intet-to-treat*, ITT)**

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

	FTET ciklusi u ispitivanju ENGAGE (starosti od 18 do 36 godina) (telesna masa veća od 60 kg i manja ili jednaka 90 kg)						FTET ciklusi u ispitivanju PURSUE (starosti od 35 do 42 godine) (telesna masa veća ili jednaka 50 kg)					
	Elonva 150 mikrograma			rekFSH 200 i.j.			Elonva 150 mikrograma			rekFSH 300 i.j.		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
FTET ciklus 1^a												
Trudnoća u toku	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Živorodeni	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
FTET ciklus 2^a												
Trudnoća u toku	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Živorodeni	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = broj ispitanika sa događajem; N = ukupan broj ispitanika

^apo transferu embriona.

Kongenitalne malformacije prijavljene kod odojčadi rođenih nakon ciklusa sa odmrznutim embrionima (FTET)
Nakon primene leka Elonva, 61 odojče rođeno je nakon ciklusa sa odmrznutim embrionima, dok je 630 odojčadi rođeno nakon ciklusa medicinski potpomognute oplodnje sa svežim embrionima. Stope kongenitalnih malformacija (kombinovano – većih i manjih) prijavljene za odojčad rođenu nakon FTET ciklusa (16,4%) bile su slične onima koje su bile prijavljene za odojčad rođenu nakon ciklusa medicinski potpomognute oplodnje gde embrioni nisu bili zamrznuti (19,5%).

Imunogenost

Od 2511 žena lečenih lekom Elonva kod kojih je procenjivano stvaranje antitela nakon lečenja, kod njih četiri (0,16%) dokazano je stvaranje antitela, uključujući tri koje su bile izložene leku Elonva jedanput i jednu koja je bila izložena leku Elonva dvaput. U svakom slučaju, ta antitela nisu bila neutralizirajuća i nisu ometala odgovor na stimulaciju ili normalne fiziološke odgovore osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici. Dve od tih četiri žena zatrudnele su tokom istog ciklusa lečenja u kojem su otkrivena antitela, što ukazuje na to da prisutnost ne-neutralizirajućih antitela nakon stimulacije lekom Elonva nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je odložila obavezu prijave rezultata ispitivanja leka Elonva u jednoj ili više podgrupa pedijatrijskih pacijenata sa hipogonadotropnim hipogonadizmom (za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički parametri korifolitropina alfa bili su procenjeni nakon supkutane primene kod žena podvrgnutih ciklusu lečenja kontrolisanom stimulacijom jajnika.

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

Zbog dugog poluvremena eliminacije, nakon primene preporučene doze, serumska koncentracija korifolitropina alfa je dovoljna za održavanje rasta većeg broja folikula tokom cele nedelje. To opravdava zamenu prvih sedam dnevnih injekcija rekombinantnog FSH sa jednom supkutanom injekcijom leka Elonva u kontrolisanoj stimulaciji jajnika radi razvoja višestrukih folikula i trudnoće u sklopu medicinski potpomognute oplodnje (videti odeljak 4.2).

Telesna masa je odlučujući faktor u izloženosti korifolitropinu alfa. Izloženost korifolitropinu alfa nakon jedne supkutane injekcije traje 665 sati*nanogram/mL (PIK, 426-1037 sati*nanogram/mL¹) i slična je kod pacijentkinja sa telesnom masom jednakom ili manjom od 60kg nakon primene 100 mikrograma korifolitropina alfa i kod pacijentkinja sa telesnom masom većom od 60 kg nakon primene 150 mikrograma korifolitropina alfa.

Resorpcija

Nakon jedne supkutane injekcije leka Elonva, maksimalna serumska koncentracija korifolitropina alfa iznosi 4,24 nanograma/mL (2,49-7,21 nanograma/mL¹) i postiže se 44 sata (35-57 sati¹) nakon primene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 58% (48-70%).

Distribucija

Distribucija, metabolizam i eliminacija korifolitropina alfa je vrlo slična ostalim gonadotropinima poput FSH, hCG i LH. Nakon resorpcije u krv, korifolitropin alfa se većinom distribuira u jajnike i bubrege. Volumen distribucije u stanju ravnotežno iznosi 9,2 L (6,5-13,1 L¹). Izloženost korifolitropinu alfa povećava se proporcionalno dozi, u rasponu od 60 mikrograma do 240 mikrograma.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije korifolitropina alfa iznosi oko 70 sati (59-82 sata¹), a klirensa 0,13 L/h (0,10-0,18 L/h¹). Eliminacija korifolitropina alfa se pretežno odvija putem bubrega i brzina eliminacije može biti smanjena kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (videti odeljke 4.2 i 4.4). Metabolizam u jetri u manjem obimu doprinosi eliminaciji korifolitropina alfa.

Ostale posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre:

Iako nisu dostupni podaci o pacijentkinjama sa oštećenjem funkcije jetre, malo je verovatno da poremećaji jetre utiču na farmakokinetički profil korifolitropina alfa.

¹ predviđeni raspon za 90% korisnica

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim istraživanjima toksičnosti i neškodljivosti pojedinačne i ponovljene doze ne ukazuju na posebnu opasnost po ljude.

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima i zečevima pokazala su da korifolitropin alfa ne utiče štetno na plodnost. Kod pacova i zečeva primena korifolitropina pre ili neposredno nakon parenja, kao i za vreme rane

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

trudnoće pokazala je embriotoksično dejstvo. Primena pre parenja kod zečeva je pokazala teratogeno dejstvo. Smatra se da su i embriotoksičnost i teratogenost posledica superovulacijskog stanja u kojem životinja ne može podržati broj embriona iznad svoje fiziološke granice. Značaj ovih nalaza na upotrebu leka Elonva u kliničkoj praksi je ograničen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-citrat, dihidrat;
Saharoza;
Polisorbat 20;
L-metionin;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U nedostatku studija kompatibilnosti ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 (tri) godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Radi lakše upotrebe, pacijentkinja može čuvati lek Elonva na temperaturi do 25°C, ali ne duže od mesec dana.

Napunjen injekcioni špric čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je napunjen injekcioni špric od 1 mL od borosilikatnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, sa klipom od bromobutil gume i kapičicom na vrhu. Špric je opremljen automatskim sigurnosnim sistemom koji sprečava povrede iglom nakon upotrebe. Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 0,5 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija. U kartonskoj kutiji se nalazi jedan napunjen injekcioni špric, jedna injekciona igla i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Broj rešenja: 515-01-00090-16-002 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (100mcg/0.5mL)

Broj rešenja: 515-01-00091-16-001 od 11.10.2016. godine za lek Elonva[®], rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (150mcg/0.5mL)

Ne koristiti lek Elonva ako rastvor nije bistar.
Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole za lek Elonva 100 mcg/0,5 mL	515-01-4209-10-001
Broj prve dozvole za lek Elonva 150 mcg/0,5 mL	515-01-4210-10-001
Broj obnove dozvole za lek Elonva 100 mcg/0,5 mL	515-01-00090-16-002
Broj obnove dozvole za lek Elonva 150 mcg/0,5 mL	515-01-00091-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole za lek Elonva 100 mcg/0,5 mL	06.07.2011.
Datum prve dozvole za lek Elonva 150 mcg/0,5 mL	06.07.2011.
Datum obnove dozvole za lek Elonva 100 mcg/0,5 mL	11.10.2016.
Datum obnove dozvole za lek Elonva 150 mcg/0,5 mL	11.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2016. god.