

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELONVA® 100 mcg/0,5 ml enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Korifollitropin alfa.....100 mikrogram/0,5 ml

Korifollitropin alfa, Çin Hamsteri Over (ÇHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir glikoproteindir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat (E 331)..... 7,35 mg/ml

Sodyum hidroksit..... pH ayarlamak için gerektiği kadar

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Berrak ve renksiz sulu çözelti.
Steril

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- ELONVA bir Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT) programına katılan kadınlarda çoklu folikül gelişimi için bir Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) antagonisti ile beraber Kontrollü Over Stimülasyonunda (KOS) endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ELONVA tedavisi fertilitate problemlerinin tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi :

Üreme yaşındaki kadınların tedavisinde ELONVA dozu, yaşa ve vücut ağırlığına bağlı hesaplanır.

- Vücut ağırlığı 60 kg veya altındaki, 36 yaşında ya da daha genç kadınlar için 100 mikrogramlık tek bir doz önerilmektedir.
- Yaşa bakılmaksızın vücut ağırlığı 60 kg'dan fazla olan kadınlar ile 36 yaşın üzerinde ve vücut ağırlığı 50 kg veya daha fazla olan kadınlar için 150 mikrogramlık tek bir doz önerilmektedir.

Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan 36 yaş üzeri kadınlarda çalışma yapılmamıştır.

| | | Vücut Ağırlığı | | |
|-----|-------------------|------------------|---------------|-----------------|
| | | 50 kg'ın altında | 50 – 60 kg | 60 kg'dan fazla |
| Yaş | 36 yaş ve altında | 100 mikrogram | 100 mikrogram | 150 mikrogram |
| | 36 yaş üzeri | Çalışılmamıştır | 150 mikrogram | 150 mikrogram |

ELONVA'nın önerilen dozları stimülasyonun 5. günü veya 6.gününden sonra uygulanan yalnızca bir GnRH antagonisti ile tedavi döngüsünde ortaya konmuştur (ayrıca bkz. bölüm 4.1, 4.4 ve 5.1).

1'inci stimülasyon günü:

ELONVA, menstrüel siklusun erken foliküler fazında, tercihen karın duvarına olmak üzere tek bir deri altı (subkutan) enjeksiyon olarak uygulanmalıdır.

5'inci veya 6'ncı stimülasyon günü:

Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) antagonisti ile tedavi over yanıtına bağlı olarak - örneğin büyüyen foliküllerin sayısına ve büyüklüğü- stimülasyonun beşinci veya altıncı gününde başlatılmalıdır. Serum östradiol düzeylerinin eş zamanlı olarak tayin edilmesi yararlı olabilir. Erken Lüteinizan Hormon (LH) dalgalanmalarının ortaya çıkmasının önlenmesi için GnRH antagonisti kullanılır.

8'inci stimülasyon günü:

1.stimülasyon gününde ELONVA'nın enjeksiyonundan yedi gün sonra, KOS tedavisine, final oosit maturasyonunun tetiklenmesi (3 folikül \geq 17 mm) kriterine ulaşılan dek günlük (rek) Folikül Stimüle Edici Hormon [(rek) FSH] enjeksiyonları ile devam edebilir. (rek) FSH'nin günlük dozu over yanıtına bağlıdır. Normal yanıt verenlerde (rek) FSH'nin günlük 150 IU'lık dozu önerilmektedir. İnsan Koriyonik Gonadotropini (hCG)'nin uygulama gününde rek-FSH uygulaması, over yanıtına bağlı olarak ihmal edilebilir. Genel olarak, yeterli folikül gelişimine, tedavinin ortalama dokuzuncu gününde (aralık 6 ila 18 gün) ulaşılır.

\geq 17 mm olan üç folikül gözlenir gözlenmez, final oosit matürasyonunu indüklemek için, aynı gün veya ertesi gün, 5.000 ila 10.000 IU arasındaki tek dozluk hCG enjeksiyonu uygulanır. Aşırı bir over yanıtı durumunda, Over Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) gelişim riskini azaltmak için bölüm 4.4'de verilen tavsiyelere bakılmalıdır.

Uygulama şekli:

ELONVA subkutan yolla uygulanır.

ELONVA'nın subkutan enjeksiyonu eğer doktorunuz tarafından dikkatlice talimat verilirse hasta veya eşi tarafından uygulanabilir. Kendi kendine ELONVA uygulaması, yalnızca iyi motive, yeterince eğitilmiş ve uzman tavsiyesine erişimi olan kadınlar tarafından yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda korifollitropin alfanın eliminasyon hızı azalmış olabileceğinden bu kadınlarda ELONVA kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Her ne kadar karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler mevcut değilse de, karaciğer yetmezliğinin, korifollitropin alfa eliminasyonunu etkilemesi olası değildir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Onaylanan endikasyon dahilinde ELONVA'nın pediyatrik popülasyonda kullanımı söz konusu değildir.

Geriatrik popülasyon:

ELONVA'nın geriatrik popülasyonda kullanımı, endikasyonu ile ilişkili olmadığından uygulanabilir değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Over, meme, uterus, hipofiz veya hipotalamus tümörleri
- Bilinen ya da tanısı konmuş bir sebebi olmayan anormal (menstrüel dışı) vajinal kanama
- Primer over yetmezliği
- Over kisti veya yumurtalıklarda büyüme
- Uterusun, gebelik ile uyuşmayan fibroid tümörleri
- Üreme organlarının gebelik ile uyuşmayan malformasyonları
- Over Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) risk faktörleri:
 - OHSS geçmişi
 - Ultrason taraması ile ölçülen ≥ 11 mm boyutunda 30'dan fazla folikül ile sonuçlanan önceki KOS döngüsü
 - > 20 olan bazal antral folikül sayımı
 - Polikistik over sendromu (PKOS)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedaviye başlamadan önce infertilite değerlendirmesi

Tedaviye başlamadan önce, çiftin infertilitesi uygun şekilde değerlendirilmelidir . Özellikle kadın; hipotiroidizm, adrenokortikal yetmezlik, hiperprolaktinemi ve pitüiter veya hipotalamik tümörler bakımından ve uygun spesifik tedavinin verilip verilmediği yönünden değerlendirilmelidir. ELONVA ile tedaviye başlamadan önce gebelik açısından kontrendikasyon oluşturan tıbbi durumlar da değerlendirilmelidir.

Stimülasyon siklusu sırasındaki dozaj

ELONVA yalnızca tek bir subkutan enjeksiyon için üretilmiştir. Aynı tedavi siklusu içinde ELONVA'nın ilave enjeksiyonları yapılmamalıdır (bkz. bölüm 4.2).

ELONVA uygulamasından sonra, stimülasyonun 8. gününden önce FSH içeren hiçbir ilave ürün uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Hafif, orta veya şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda korifollitropin alfanın eliminasyon hızı yavaşlamış olabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Bu nedenle, bu kadınlarda ELONVA kullanımı önerilmemektedir.

Bir GnRH agonist protokolüyle birlikte uygulama önerilmez

ELONVA'nın bir GnRH agonisti ile kombine kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Kontrollü olmayan küçük bir çalışmanın sonuçları, bir GnRH antagonisti ile olduğundan daha yüksek over yanıtı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla ELONVA'nın bir GnRH agonisti ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Over hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

OHSS komplike olmamış over büyümesinden farklı bir tıbbi durumdur. Hafif ve orta derecede OHSS'nun klinik bulgu ve semptomları karın ağrısı, bulantı, diyare, over ve over kistlerinde hafif veya orta derecede büyümedir. Şiddetli OHSS yaşamı tehdit edici olabilir. Şiddetli OHSS'nun klinik bulgu ve semptomları büyük over kistleri, akut karın ağrısı, assit, plevral efüzyon, hidrotoraks, dispne, oligüri, hematolojik bozukluklar ve kilo artışıdır. Nadir olgularda, OHSS ile ilişkili olarak venöz ya da arteriyel tromboembolizm ortaya çıkabilir. OHSS ile ilişkili olarak, karaciğer biyopsisinde morfolojik değişikliklerin eşliğinde veya bu değişiklikler olmaksızın, karaciğer fonksiyonu testinde karaciğer fonksiyonunda bozulmaya işaret eden geçici anormallikler bildirilmiştir.

OHSS, hCG uygulanmasından ve gebelikten (endojen hCG) kaynaklanabilir. Erken OHSS genellikle hCG uygulamasından sonraki 10 gün içinde ortaya çıkar ve gonadotropin stimülasyonuna karşı aşırı bir over yanıtı ile ilişkili olabilir. Geç OHSS, gebelikle ilişkili hormonal değişikliklerin sonucunda, hCG uygulamasından 10 günden daha uzun bir süre sonra ortaya çıkar. OHSS gelişme riski nedeniyle hastalar hCG uygulamasından sonra en az iki hafta izlenmelidir.

Yüksek over yanıtı için bilinen risk faktörlerine sahip kadınlar ELONVA tedavisinden sonra OHSS gelişimine özellikle yatkın olabilir. Over stimülasyonunun ilk siklusu uygulanan ve risk faktörlerinin yalnızca kısmen bilindiği kadınlarda OHSS'nin erken semptom ve bulgularının yakından gözlemlenmesi önerilir.

Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT) sırasında OHSS riskini azaltmak için güncel klinik uygulamayı takip ediniz. Önerilen ELONVA dozu ve tedavi rejimine bağlı kalınması ve over yanıtının dikkatle izlenmesi OHSS riskini azaltmak açısından önemlidir. OHSS riskini izlemek için, tedaviden önce ve tedavi sırasında belli aralıklarla, folikül gelişiminin ultrasonografik değerlendirmeleri yapılmalıdır; serum östradiol düzeylerinin eş zamanlı olarak tayin edilmesi yararlı olabilir. Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT)'nde çapı 11 mm ve daha fazla olan 18 ya da daha fazla folikül nedeniyle, OHSS riski yüksektir.

OHSS gelişirse, OHSS'nin standart ve uygun tedavisi uygulanmalı ve izlenmelidir.

Over torsiyonu

ELONVA dahil olmak üzere gonadotropinler ile tedaviden sonra over torsiyonu bildirilmiştir. Over torsiyonu OHSS, gebelik, önceki batin cerrahisi, geçmişte over torsiyonu öyküsü ve geçmişte veya güncel over kistlerinin varlığı gibi başka durumlarla ilişkili olabilir. Erken tanı ve acil detorsiyon ile kan akışında azalmaya bağlı over hasarı sınırlanabilir.

Çoğul gebelik

ELONVA dahil olmak üzere tüm gonadotropin tedavilerinde çoğul gebelik ve doğumlar bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce kadın ve eşi, anne (gebelik ve doğum komplikasyonları) ve yenidoğan bebek (düşük doğum ağırlığı) için potansiyel riskler açısından uyarılmalıdır. Yardımcı Üreme Teknolojisi prosedürlerine girecek kadınlarda çoğul gebelik riski, esas olarak transfer edilen embriyo sayısı ile ilişkilidir.

Dış gebelik

YÜT uygulanan infertil kadınlar yüksek ektopik gebelik insidansına sahiptir. Gebeliğin intrauterin olduğunun erken dönemde ultrasonografik olarak saptanması ve ektrauterin gebelik olasılığının bertaraf edilmesi önemlidir.

Konjenital malformasyonlar

YÜT sonrası konjenital malformasyonların insidansı, spontan gebelikler ile kıyaslandığında biraz daha yüksektir. Bunun, ebeveyn özelliklerindeki (örn: annenin yaşı, sperm özellikleri) farklılıklara ve çoğul gebeliklerin yüksek sıklığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Over ve diğer üreme sistemi neoplazmları

İnfertilite tedavisi için çoklu ilaç rejimleri uygulanan kadınlarda, iyi ya da kötü huylu over ve diğer üreme sistemi tümörleri bildirilmiştir. İnfertil kadınlarda gonadotropin tedavisinin bu tümörlerin riskini artırıp artırmadığı ortaya konmamıştır.

Vasküler komplikasyonlar

Hem OHSS ile ilişkili hem de ayrı olarak ELONVA dahil gonadotropinlerle tedaviyi takiben tromboembolik olaylar bildirilmiştir. Venöz veya arteriyel damarlardan kaynaklanan intravasküler tromboz hayati organlara veya uzuvlara kan akışının azalmasına yol açabilir. Aile öyküsü, ağır obezite veya trombofili gibi, tromboembolik olaylar için genel olarak bilinen risk faktörlerine sahip kadınlarda gonadotropinler ile tedavi bu riski daha da artırabilir. Bu tip kadınlarda gonadotropin tedavisinin yararları riskler ile karşılaştırılmalıdır. Bununla birlikte, gebeliğin kendisinin de yüksek tromboz riski taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Bu tıbbi ürün her 0,5 ml dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

ELONVA ve diğer ilaçlar ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Korifollitropin alfa sitokrom P450 enzimlerinin substratı olmadığı için diğer tıbbi ürünler ile etkileşim beklenmemektedir.

Test, YÜT döngüsünün yumurtalık uyarımı kısmı sırasında uygulanırsa, ELONVA yanlış bir pozitif hCG gebelik testine neden olabilir. Bu durum, bazı hCG gebelik testlerinin ELONVA'nın beta altbiriminin karboksi-terminal peptidi ile çapraz reaksiyonundan kaynaklı olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ELONVA, bir Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT) programına katılan, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda çoklu folikül gelişimini sağlamak amacıyla bir GnRH antagonistiyle birlikte Kontrollü Over Stimülasyonu (KOS) için endike olduğundan, bir doğum kontrol yöntemi kullanılması gerekmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında kaza ile ELONVA alınması durumunda , klinik veriler gebeliğin istenmeyen bir sonucunu dışlamak için yeterli değildir. Hayvan çalışmalarında, reproduktif toksisite gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

ELONVA'nın gebelik döneminde kullanımını endike değildir.

Laktasyon dönemi

ELONVA'nın, emzirme döneminde kullanımını endike değildir.

Üreme Yeteneği/Fertilite

ELONVA infertilitede kullanım için endikedir (bkz. bölüm 4.1).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

ELONVA baş dönmesine neden olabilir. Kadınlar eğer baş dönmesi hissederseniz araç veya makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda (N=2.397), ELONVA ile tedavi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar OHSS (% 4,3 , bkz. bölüm 4.4), pelvik rahatsızlık (% 6,0), baş ağrısı (% 4,0), pelvik ağrı (% 2,9), bulantı (% 2,3), yorgunluk (% 1,5) ve meme hassasiyetidir.(% 1,3).

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemlerde ELONVA ile tedavi edilen kadınlarda başlıca advers ilaç reaksiyonları-aşağıda sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına (çok yaygın [$\geq 1/10$], yaygın [$\geq 1/100 - < 1/10$], yaygın olmayan [$\geq 1/1.000 - < 1/100$], seyrek [$\geq 1/10.000 - < 1/1.000$], çok seyrek [$< 1/10.000$] ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor))göre verilmektedir. Her bir sıklık gruplamasında advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre verilmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Döküntüyü de içeren, hem lokal ve hem de yaygın aşırı duyarlılık reaksiyonları*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Ruh hali değişiklikleri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı

Yaygın olmayan : Baş dönmesi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan : Sıcak basması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Bulantı

Yaygın olmayan : Abdominal distansiyon , diyare, kusma, konstipasyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan : Sırt ağrısı

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Yaygın olmayan : Spontan abortus

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın : Over Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS), pelvik ağrı, pelvik rahatsızlık, meme hassasiyeti

Yaygın olmayan : Over torsiyonu, adneksiyal uterus ağrısı, prematür ovülasyon, meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Yorgunluk
Yaygın olmayan : Enjeksiyon bölgesinde hematoma, enjeksiyon bölgesinde ağrı, iritabilite

Araştırmalar:

Yaygın olmayan : Alanin aminotransferaz (ALT) artışı, aspartat aminotransferaz (AST) artışı

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan : Cerrahi ağrı

*Pazarlama sonrası gözlemlerde tespit edilen yan etkiler

Ek olarak, ektopik gebelik ve çoğul gebelikler de bildirilmiştir. Bunların, YÜT veya takip eden gebelik ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Nadir durumlarda, diğer gonadotropinlerde olduğu gibi ELONVA tedavisi ile de tromboembolizm görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bir tedavi siklusu içinde birden fazla ELONVA enjeksiyonu veya ELONVA ve/veya (rek)FSH'nin çok yüksek dozları OHSS riskini artırabilir (OHSS için bkz. bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Cinsiyet hormonları ve genital sistem modülatörleri, Gonadotropinler.
ATC kodu: G03GA09

Etki mekanizması

Korifollitropin alfa, (rek)FSH ile benzer farmakodinamik profile sahip ancak belirgin biçimde uzun süreli FSH aktivitesi olan, sürekli bir folikül uyarıcısı olarak tasarlanmıştır. Multipl foliküler büyümeyi başlatma ve bütün bir hafta boyunca idame ettirme özelliği sayesinde ELONVA'nın önerilen dozunun tek bir subkutan enjeksiyonu, bir KOS tedavi siklusundaki herhangi bir (rek)FSH preparatının ilk yedi günlük enjeksiyonunun yerini alabilmektedir. FSH aktivitesinin uzun etki süresi, insan koriyonik gonadotropinin (hCG) β -alt biriminin karboksiterminal peptidinin insan FSH'nin β -zincirine eklenmesiyle sağlanmıştır. Korifollitropin alfa intrinsik LH/hCG aktivitesi göstermemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Üç randomize, çift-kör klinik çalışmada, KOS'un ilk yedi gününde ELONVA'nın 100 mikrogram (ENSURE çalışması) veya 150 mikrogramlık (ENGAGE ve PURSUE çalışmaları) tek bir subkutan enjeksiyonu tedavisi, rekFSH'nin sırasıyla günlük 150, 200 veya 300 IU'lık dozlardaki tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Üç klinik çalışmanın her birinde bir GnRH antagonisti ile (günlük 0,25 mg dozunda ganireliks asetat enjeksiyonu) hipofiz supresyonu yapılmıştır.

ENSURE çalışmasında, vücut ağırlığı 60 kg veya daha düşük olan, 18-36 yaş arası, ovülasyonu normal 396 sağlıklı kadın, bir YÜT programı kapsamında 100 mikrogram ELONVA ve bir GnRH antagonistinin kullanıldığı hipofiz supresyonu ile bir döngü boyunca tedavi edilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası, elde edilen oositlerin sayısı olarak belirlenmiştir. Her iki grup için medyan toplam stimülasyon süresi 9 gündü; dolayısıyla stimülasyonun 8.gününden sonra over stimülasyonunu tamamlamak için iki gün rekFSH verilmesi gerekmiştir (bu çalışmada rekFSH hCG gününde verilmiştir).

ENGAGE çalışmasında, vücut ağırlığı 60 kg'dan fazla ve 90 kg ya da daha düşük olan 18-36 yaş arası, ovülasyonu normal 1506 sağlıklı kadın, bir YÜT programı kapsamında 150 mikrogram ELONVA ve bir GnRH antagonistinin kullanıldığı hipofiz supresyonu ile bir döngü boyunca tedavi edilmiştir. Ortak primer etkililik sonlanım noktaları devam eden gebelik oranı ve elde edilen oositlerin sayısı olarak belirlenmiştir. Her iki grup için medyan toplam stimülasyon süresi 9 gündü; dolayısıyla stimülasyonun 8.gününden sonra over stimülasyonunu tamamlamak için iki gün rekFSH verilmesi gerekmiştir (bu çalışmada rekFSH hCG gününde verilmiştir).

PURSUE çalışmasında, vücut ağırlığı 50 kg veya daha fazla olan 35-42 yaş arası, ovülasyonu normal 1390 sağlıklı kadın, bir YÜT programı kapsamında 150 mikrogram ELONVA ve bir GnRH antagonistinin kullanıldığı hipofiz supresyonu ile bir döngü boyunca tedavi edilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası canlı gebeliklerin oranı olarak belirlenmiştir. Elde edilen oositlerin sayısı önemli bir sekonder etkililik sonlanım noktasıydı. Her iki grup için medyan toplam stimülasyon süresi 9 gündü; dolayısıyla stimülasyonun 8.gününden sonra over stimülasyonunu tamamlamak için bir gün rekFSH verilmesi gerekmiştir (bu çalışmada rekFSH hCG gününde verilmiştir).

Elde edilen oositlerin sayısı

Üç çalışmanın her birinde, KOS'un ilk yedi gününde ELONVA'nın 100 veya 150 mikrogramlık tek bir enjeksiyonuyla tedavi günlük rekFSH dozuna kıyasla, daha fazla sayıda oosit sayısı elde edilmesiyle sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, farklar önceden belirlenmiş eşdeğerlik (ENGAGE ve ENSURE) ya da eşit etkililik (PURSUE) sınırları içerisinde kalmıştır. Bkz. aşağıda Tablo 1.

Tablo 1: ENSURE, ENGAGE ve PURSUE Çalışmalarından Elde Edilen Oositlerin Ortalama Sayısı Tedavi Amacına Yönelik Analiz (ITT) Popülasyon

| Parametre | ENSURE (18-36 yaş arası) (vücut ağırlığı 60 kg veya daha düşük) | | ENGAGE (18-36 yaş arası) (vücut ağırlığı 60 kg'dan fazla ve 90 kg ya da daha düşük) | | PURSUE (35-42 yaş arası) (vücut ağırlığı 50 kg veya daha fazla) | |
|--|--|--------------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|
| | ELONVA 100 µg | rekFSH 150 IU | ELONVA 150 µg | rekFSH 200 IU | ELONVA 150 µg | rekFSH 300 IU |
| | N=268 | N=128 | N=756 | N=750 | N=694 | N=696 |
| Elde edilen oositlerin ortalama sayısı | 13.3 | 10.6 | 13.8 | 12.6 | 10.7 | 10.3 |
| Fark [%95 GA] | 2.5 [1.2; 3.9] | | 1.2 [0.5, 1.9] | | 0.5 [-0.2, 1.2] | |

ENGAGE ve PURSUE çalışmalarında taze embriyo transferi yapılan döngüler ile gebelik

ENGAGE çalışmasında, ELONVA ile rekFSH arasında devam eden gebelik oranlarında non-inferiorite (eşit etkililik) gösterilmiştir. Devam eden gebelik oranı, embriyo transferinden en az 10 hafta sonra yapılan değerlendirmede kalp aktivitesi tespit edilen en az bir fetusun varlığı şeklinde tanımlanmıştır.

PURSUE çalışmasında ELONVA ile rekFSH arasında canlı gebelik oranında non-inferiorite (eşit etkililik) gösterilmiştir. Canlı gebelik oranı embriyo transferinden 5-6 hafta sonra yapılan değerlendirmede kalp aktivitesi tespit edilen en az bir fetusa sahip kadınların yüzdesi şeklinde tanımlanmıştır.

ENGAGE ve PURSUE çalışmalarında taze embriyo transferi yapılan döngüler ile elde edilen gebelik sonuçları aşağıda Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2: ENGAGE ve PURSUE Çalışmalarından Elde Edilen Oositlerin Ortalama Sayısı Tedavi Amacına Yönelik Analiz (ITT) Popülasyon

| Parametre | ENGAGE’in Taze Embriyo Transferi Yapılan Döngüleri[†] (18-36 yaş arası) (vücut ağırlığı 60 kg’dan fazla ve 90 kg ya da daha düşük) | | | PURSUE’nin Taze Embriyo Transferi Yapılan Döngüleri[‡] (35-42 yaş arası) (vücut ağırlığı 50 kg veya daha fazla) | | |
|------------------|--|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| | ELONVA 150 µg | rekFSH 200 IU | Fark [%95 GA] | ELONVA 150 µg | rekFSH 300 IU | Fark [%95 GA] |
| | N=756 | N=750 | | N=694 | N=696 | |

| | | | | | | |
|--------------------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|------------------|
| Canlı gebelik oranı | %39.9 | %39.1 | 1.1 [-3.8, 5.9] | %23.9 | %26.9 | -3.0 [-7.3, 1.4] |
| Devam eden gebelik oranı | %39.0 | %38.1 | 1.1 [-3.8, 5.9] | %22.2 | %24.0 | -1.9 [-6.1, 2.3] |
| Canlı doğum oranı* | %35.6 | %34.4 | 1.3 [-3.5, 6.1] | %21.3 | %23.4 | -2.3 [-6.5, 1.9] |

† ENGAGE çalışmasında primer etkililik sonlanım noktası devam eden gebelikti (embriyo transferinden en az 10 hafta sonra değerlendirilmiştir).

‡ PURSUE çalışmasında primer etkililik sonlanım noktası, embriyo transferinden 5-6 hafta sonra yapılan değerlendirmede kalp aktivitesi tespit edilen en az bir fetusa sahip kadınların yüzdesi şeklinde tanımlanan canlı gebelik oranıydı.

*Canlı doğum oranı ENGAGE ve PURSUE çalışmalarında sekonder bir etkililik sonlanım noktasıydı.

Bu klinik çalışmalarda, ELONVA ile tek enjeksiyonun güvenliliği rekFSH ile günlük enjeksiyonlara benzerdir.

ENGAGE ve PURSUE çalışmalarında Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transferi (FTET) yapılan döngüler ile gebelik

ENGAGE'in FTET takip çalışması dondurularak saklandıktan sonra en az bir yıla kadar kullanılmak üzere çözdürülen, en az bir embriyosu bulunan kadınları içermiştir. ENGAGE'in FTET döngülerinde transfer edilen embriyoların ortalama sayısı her iki tedavi grubunda da 1,7'dir.

PURSUE'nin FTET takip çalışması, bu çalışmada en son dondurularak saklanma tarihinden itibaren iki yıl içerisinde kullanılmak üzere çözdürülen, en az bir embriyosu bulunan kadınları içermiştir. PURSUE'nin FTET döngülerinde transfer edilen embriyoların ortalama sayısı her iki tedavi grubunda 2,4'tür. Bu çalışma dondurularak saklanan embriyolardan doğan bebeklerin güvenlilik verilerini de sağlamıştır.

ENGAGE ve PURSUE çalışmalarının FTET takip çalışmasında maksimum FTET döngülerinin sayısı sırasıyla 5 ve 4'tür. ENGAGE ve PURSUE çalışmalarının ilk iki FTET döngüsüne ait gebelik sonuçları aşağıda Tablo 3'de özetlenmektedir.

Tablo 3: ENGAGE ve PURSUE Çalışmalarının FTET Döngülerine Ait Gebelik Sonuçları
Tedavi Amacına Yönelik Analiz (ITT) Popülasyon

| | ENGAGE'in FTET Döngüleri (18-36 yaş arası) (vücut ağırlığı 60 kg'dan fazla ve 90 kg ya da daha düşük) | | PURSUE'nin FTET Döngüleri (35-42 yaş arası) (vücut ağırlığı 50 kg veya daha fazla) | |
|--|--|--------------------------|---|--------------------------|
| | ELONVA 150 µg | rekFSH 200 IU | ELONVA 150 µg | rekFSH 300 IU |

| | n | N | % | n | N | % | n | N | % | n | N | % |
|---|----|-----|------|----|-----|------|----|-----|------|----|-----|------|
| FTET Döngüsü 1^a | | | | | | | | | | | | |
| Devam eden gebelik | 55 | 148 | 37.2 | 45 | 147 | 30.6 | 43 | 152 | 28.3 | 42 | 145 | 29.0 |
| Canlı doğum | - | - | - | - | - | - | 43 | 152 | 28.3 | 41 | 145 | 28.3 |
| FTET Döngüsü 2^a | | | | | | | | | | | | |
| Devam eden gebelik | 9 | 38 | 23.7 | 9 | 31 | 29.0 | 8 | 23 | 34.8 | 6 | 14 | 42.9 |
| Canlı doğum | - | - | - | - | - | - | 8 | 23 | 34.8 | 6 | 14 | 42.9 |
| n = olayın gerçekleştiği kadınların sayısı; N = toplam kadın sayısı | | | | | | | | | | | | |
| ^a Her bir embriyo transferi | | | | | | | | | | | | |

Bir Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transferinden (FTET) sonra doğan bebeklerde bildirilen konjenital malformasyonlar

ELONVA kullanımını takiben, PURSUE takip çalışmasında bir FTET döngüsünden sonra 61 bebek, ENSURE, ENGAGE ve PURSUE kombine çalışmalarında taze embriyo transferi yapılan YÜT döngülerinden sonra ise 607 bebek doğmuştur. PURSUE takip çalışmasında bir FTET döngüsünden sonra doğan bebeklerde bildirilen konjenital malformasyonların (majör ve minör kombine) oranları (%16,4), ENSURE, ENGAGE ve PURSUE kombine çalışmalarında taze embriyo transferi yapılan YÜT döngülerinden sonra doğan bebeklerde bildirilen oranlar ile (% 16,8) benzer bulunmuştur.

İmmünojenisite

ELONVA ile tedavi edilen ve tedavi sonrası antikorların oluşumu yönünden değerlendirilen 2511 kadından 4'ünde (%0,16) antikor oluşumuna dair kanıtlar mevcuttur; bu kadınlardan üçü ELONVA'ya daha önce bir kez maruz kalırken, biri ELONVA'ya daha önce iki kez maruz kalmıştır. Her bir durumda, bu antikorlar nötrleştirici tipte değildir ve ELONVA stimülasyonuna yanıtı veya Hipotalamus-Hipofiz-Over (HPO) ekseninin normal fizyolojik yanıtlarını olumsuz bir biçimde etkilememiştir. Bu dört kadından ikisi antikorların saptandığı tedavi döngüsünde gebe kalmıştır; bu, ELONVA ile stimülasyondan sonra nötrleştirici olmayan antikorların varlığının klinik yönden anlamlı olmadığını göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, hipogonadotropik hipogonadizmde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde ELONVA ile yürütülen çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir. (Pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Korifollitropin alfanın farmakokinetik parametreleri bir KOS tedavi döngüsünde olan kadınlarda subkutan uygulamadan sonra değerlendirilmiştir.

Uzun eliminasyon yarılanma ömrü nedeniyle, önerilen dozun uygulanmasından sonra korifollitropin alfanın serum konsantrasyonları, bütün bir hafta için multipl folikül büyümesi sağlamak için yeterlidir. Bu, bir YÜT programında, multipl foliküllerin gelişimi ve gebelik için KOS'da ELONVA'nın tek bir subkutan enjeksiyonunun günlük (rek)FSH'nın ilk yedi enjeksiyonunun yerini alabileceğini doğrulamaktadır (bkz. bölüm 4.2).

Vücut ağırlığı, korifollitropin alfa maruziyetinin bir belirleyicisidir. Tek bir subkutan enjeksiyondan sonra korifollitropin alfa maruziyeti 665 saat*ng/mL'dir (EAA: 426-1,037 saat*ng/mL¹) ve 100 mikrogram korifollitropin alfanın vücut ağırlığı 60 kg ve altındaki kadınlara uygulanması ile 150 mikrogram korifollitropin alfanın vücut ağırlığı 60 kg üzerindeki kadınlara uygulanmasında benzerdir.

Emilim:

ELONVA'nın tek bir subkutan enjeksiyonundan sonra, korifollitropin alfanın maksimum serum konsantrasyonu 4,24 ng/mL (2,49-7,21 ng/mL¹)'dir ve bu konsantrasyona dozdan 44 saat (35 – 57 saat¹) sonra ulaşılır. Mutlak biyoyararlanımı %58'dir (% 48 – 70¹).

Dağılım:

Korifollitropin alfanın dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu, FSH, hCG ve LH gibi diğer gonadotropinler ile benzerdir. Korifollitropin alfa kana geçtikten sonra, başlıca over ve böbreklere dağılır. Kararlı durumda dağılım hacmi 9,2 L'dir (6,5 – 13,1 L¹). Korifollitropin alfaya maruziyet 60 mikrogram ile 240 mikrogram doz aralığında orantılı biçimde artar.

Eliminasyon:

Korifollitropin alfanın eliminasyon yarılanma ömrü 70 saat (59 –82 saat¹) ve klerensi 0,13 L/saattir (0,10-0,18 L/saat¹). Korifollitropin alfanın eliminasyonu büyük ölçüde böbrekler yoluyla gerçekleşir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon hızı azalabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Hepatik metabolizma, korifollitropin alfanın eliminasyonuna önemsiz bir katkı yapar.

Diğer özel popülasyonlar

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ait veriler bulunmamakla birlikte, karaciğer yetmezliğinin korifollitropin alfanın farmakokinetik profilini etkileme olasılığı yoktur.

¹ kişilerin % 90'ı için öngörülen aralık

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlanan doz toksisite ve güvenlilik farmakolojisi gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, korifollitropin alfanın fertilitiyi olumsuz şekilde etkilemediğini göstermiştir. Sıçan ve tavşanlarda korifollitropin alfanın çiftleşmeden önce ve hemen sonrasında ve erken gebelik döneminde uygulanması embriyotoksisite ile sonuçlanmıştır. Tavşanlarda çiftleşme öncesi uygulandığında teratojenisite gözlenmiştir. Hem embriyotoksisite hem de teratojenisite, hayvanın fizyolojik üst sınırı aşan sayıda embriyoyu destekleyemeyecek süperovülasyon durumunun bir sonucu kabul edilmektedir. Bu bulguların ELONVA'nın klinik kullanımı açısından anlamlılığı sınırlıdır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat (E 331)

Sükroz

Polisorbat 20

L-metiyonin

Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığından, bu enjeksiyonluk çözelti diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C – 8°C).

Dondurmayınız.

Kolaylık için, toplamda 1 aydan daha uzun süre olmamak üzere, hasta ürünü 25°C veya altında saklayabilir.

Enjektörü ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ELONVA, kutuda, paslanmaz çelik yay ve plastik saydam manşon içeren plastik saydam gövdeli pasif güvenlik cihazı, sert plastik piston, sert plastik kapaklı luer kilitli steril iğne ile beraber 1 adet luer kilitli kullanıma hazır Tip I cam enjektör ile ambalajlanmıştır.

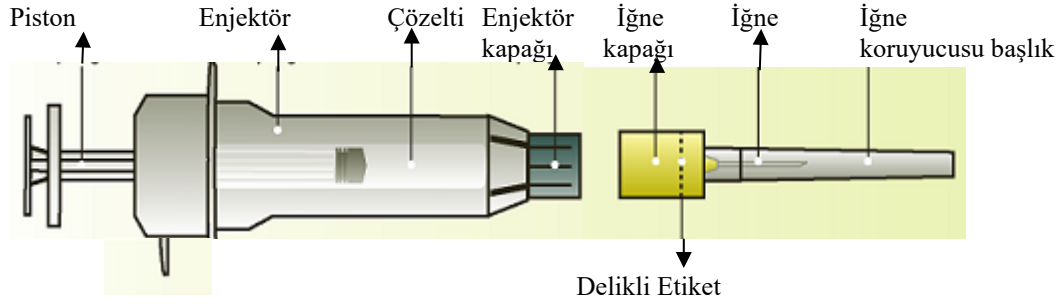
6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çözelti berrak değil ise ELONVA'yı kullanılmamalıdır.


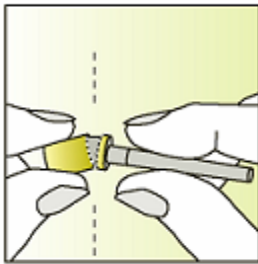
Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.


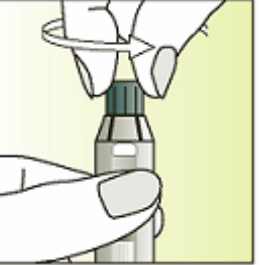
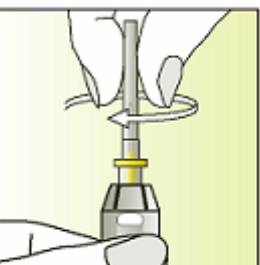
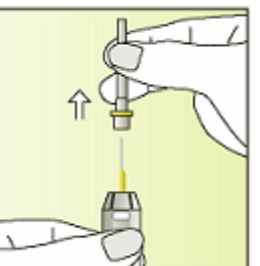
Kullanım talimatları

İğne ile birlikte ELONVA Enjektörünün Bileşenleri

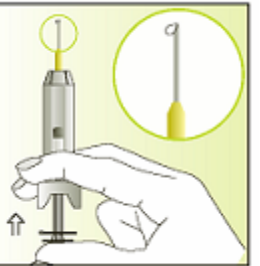




Enjeksiyonun Hazırlanması

| | |
|---|---|
|  | <ol style="list-style-type: none"><ul style="list-style-type: none">• ELONVA'yı kullanmadan önce ellerinizi su ve sabunla yıkayıp kurulayınız.• Yüzeyledeki bakterileri uzaklaştırmak için enjeksiyon bölgesini (göbek deliğinin hemen altındaki bölge) bir dezenfektan (örn., alkol) ile siliniz.• İğnenin gireceği noktanın civarındaki yaklaşık 5 cm'lik bölgeyi temizleyiniz ve işleme devam etmeden önce en az bir dakika dezenfektanın kurumasını bekleyiniz. |
|  | <ol style="list-style-type: none"><ul style="list-style-type: none">• Dezenfektanın kurumasını beklerken, ambalajdaki kesikli etiket hizasından kırmızı ve iğnenin başlığını çekerek çıkarınız.• İğnenin koruyucusunu çıkarmayınız.• Enjektörü hazırlarken iğne koruyucusunu (iğneyle beraber) kuru, temiz zemine koyunuz. |

| | |
|---|---|
|  | <p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enjektörü gri kapağı yukarı doğru bakacak şekilde tutunuz. • Enjektöre parmağınızla hafifçe vurarak hava kabarcıklarının tepeye çıkmasına yardımcı olunuz. |
|  | <p>4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enjektörü yukarı bakacak şekilde tutunuz. • Enjektör kapağını saat yönünün tersi yönünde çevirerek açınız. |
|  | <p>5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enjektörü yukarı bakacak şekilde tutunuz. • İğne koruyucusunu (iğneyle beraber) enjektör üzerindeyken saat yönünde çeviriniz. |
|  | <p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enjektörü yukarı bakacak şekilde tutunuz. • Koruyucuyu dik olarak çıkarıp atınız. • İğneye DİKKAT EDİNİZ. |

Enjeksiyon işlemi

| | |
|---|--|
|  | <p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Şimdi enjektörü yukarı bakacak şekilde orta ve işaret parmağınız arasına alınız. • Baş parmağınızı pistonun üzerine koyunuz. • Pistonu iğnenin başında ufacık bir damla görünene kadar yukarı doğru dikkatlice itiniz. |
|---|--|

| | |
|---|--|
|  | <p>8.</p> <ul style="list-style-type: none">• Baş parmak ve işaret parmağınız arasındaki deriyi kavrayınız.• İğnenin tamamını 90 derecelik açıyla deriye batırınız.• Pistonu daha fazla gidemeyecek duruma kadar DİKKATLİCE itiniz ve pistonu aşağı doğru tutunuz.• Tüm çözeltinin enjekte edildiğinden emin olmak için BEŞE KADAR SAYINIZ. |
|  | <p>9.</p> <ul style="list-style-type: none">• Baş parmağınızı pistondan çekiniz.• İğne devamlı olarak kilitli kalacağı enjektör içine otomatik olarak çekilecektir. |

7. RUHSAT SAHİBİ

Organon Turkey İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Kanyon Blok No:185
İç Kapı No:271 Şişli - İstanbul
Telefon : (212) 268 20 68
Faks : (212) 319 76 00

8. RUHSAT NUMARASI

2022/211

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.04.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ