

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Elonva 100 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
Elonva 150 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Elonva 100 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mikrogram korifollitropin alfa* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Elonva 150 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

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

Behandling med Elonva bør initieres under tilsyn av lege som har erfaring med behandling av fertilitetsproblemer.

Dosering

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 \geq 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 \geq 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 hypotalamus, 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 bruk av 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 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.

Flerlinge graviditet

Flerlinge graviditeter 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 utgangsriskoen 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.

Elonva kan forårsake falskt positivt svar på en hCG graviditetstest dersom testen brukes i den ovarialstimulerende delen av ART-syklusen. Dette kan skyldes kryssreaktivitet mellom noen hCG graviditetstester og karboksyterminalpeptiden av beta-subenheten til Elonva.

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.

Organklassesystem	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, bekkenmerter, ubehag i bekkenet, ømme bryst Ovarial torsjon, smerte i livmorvedhengene, prematur ovulasjon, brystmerter

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Mer enn en injeksjon med Elonva innenfor en behandlingssyklus 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 enkel 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 deltakere 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 embryooverføring).

[‡]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 embryooverføring.

*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 dato 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 syklus^{2a}												
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 i oppfølgingsstudien av PURSUE, og tilsammen 607 spedbarn ble født etter ferske ART-sykluser i studiene ENSURE, ENGAGE og PURSUE. Graden av medfødte misdannelser (kombinasjon av alvorlige og mindre alvorlige) rapportert hos spedbarn født etter en FTET-syklus i oppfølgingsstudien av PURSUE (16,4 %), tilsvarte de som ble rapportert etter ferske ART-sykluser i studiene ENSURE, ENGAGE og PURSUE tilsammen (16,8 %).

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 multipl 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). Eliminering 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 eliminering 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.

Studier på reproduksjonstoksitet 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 embryotoksitet. Når administrert til kaniner før parring har teratogenisitet vært observert. Både embryotoksitet 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
Methionine
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

¹ Forutsatt variasjonsbredde for 90 % av deltagerne

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 uklart.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/609/001

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

DD måned ÅÅÅÅ

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland.

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6 5349 AB Oss,
P.O. Box 5340 BH Oss
Nederland.

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Elonva 100 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
korifollitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mikrogram korifollitropin alfa i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Øvrige innholdsstoffer: natriumsitrat, sukrose, polysorbat 20, methionin, natriumhydroksid (til justering av pH), saltsyre (til justering av pH), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med et automatisk sikkerhetssystem (for å hindre nålestikkskader) og en steril injeksjonsnål. 0,5 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk (s.c.)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSEROppbevaring på apoteket:

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevaring hos pasienten

Det er to muligheter:

1. Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
2. Oppbevares ved eller under 25 °C i en periode som ikke overskrider 1 måned.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/609/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

<Fritatt fra krav om blindeskrift>

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Elonva 100 mikrogram injeksjonsvæske
korifollitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Elonva 150 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
korifollitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Øvrige innholdsstoffer: natriumsitrat, sukrose, polysorbat 20, methionin, natriumhydroksid (til justering av pH) saltsyre (til justering av pH), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med et automatisk sikkerhetssystem (for å hindre nålestikkskader) og en steril injeksjonsnål. 0,5 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk (s.c.)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSEROppbevaring på apoteket:

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevaring hos pasienten

Det er to muligheter:

1. Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
2. Oppbevares ved eller under 25 °C i en periode som ikke overskrider 1 måned.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/609/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

<Fritatt fra krav om blindeskrift>

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Elonva 150 mikrogram injeksjonsvæske
korifollitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Elonva 100 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning Elonva 150 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning korifollitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Elonva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Elonva
3. Hvordan du bruker Elonva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Elonva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Elonva er og hva det brukes mot

Elonva inneholder virkestoffet korifollitropin alfa og tilhører gruppen av legemidler som kalles gonadotrope hormoner. Gonadotrope hormoner spiller en viktig rolle for menneskenes fruktbarhet og forplantning. Et av disse gonadotrope hormonene er follikkelstimulerende hormon (FSH) som kvinner trenger for vekst og utvikling av follikler (små runde sekker i eggstokkene dine som inneholder eggene).

Elonva brukes som hjelp til å oppnå graviditet hos kvinner som behandles for infertilitet slik som ”in vitro” fertilisering (IVF). IVF innebærer å hente egg fra eggstokken, befrukte dem i laboratoriet og føre embryoene (befruktede egg) tilbake til livmoren noen få dager senere. Elonva fører til vekst og utvikling av flere egg samtidig ved en kontrollert stimulering av eggstokkene.

2. Hva du må vite før du bruker Elonva

Bruk ikke Elonva hvis du

- er allergisk (overfølsom) overfor korifollitropin alfa eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har kreft i eggstokk, bryst, livmor eller hjerne (hypofyse eller hypotalamus)
- nylig har hatt uventet underlivsblødning, som ikke er en menstruasjon, der årsaken ikke er kjent
- har eggstokker som ikke fungerer på grunn av en tilstand som kalles primær eggstokksvikt
- har cyster på eggstokkene, eller forstørrede eggstokker
- har polycystisk ovarialsyndrom (PCOS)
- har hatt ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS). OHSS er et alvorlig medisinsk problem som kan forekomme når eggstokkene blir overstimulert. Se under for nærmere forklaring.
- tidligere har hatt en behandlingssyklus med kontrollert stimulering av eggstokkene som resulterte i vekst av mer enn 30 follikler med en størrelse på 11 mm eller mer.
- har en basal antralfollikel-telling (antallet små follikler som finnes i eggstokkene dine ved begynnelsen av en menstruasjonssyklus) høyere enn 20
- har misdannelser i kjønnsorganene som gjør en normal graviditet umulig

- har fibromyomer (svulster av bindevev og muskelvev) i livmoren som gjør en normal graviditet umulig

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Elonva.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Behandling med gonadotrope hormoner som Elonva kan forårsake ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Dette er en alvorlig medisinsk tilstand der eggstokkene blir overstimulert og de voksende folliklene blir større enn normalt. I sjeldne tilfeller kan alvorlig OHSS være livstruende. Derfor er det viktig at legen din overvåker deg nøye. For å undersøke effekten av behandlingen, vil legen foreta ultralydundersøkelser av eggstokkene dine. Legen din kan også sjekke hormonnivåene i blodet ditt. (Se også avsnitt 4).

OHSS fører til at væske plutselig samler seg opp i området rundt mage og bryst og kan føre til at det dannes blodpropper. Ring lege med en gang dersom du opplever:

- kraftig hevelse i buken og smerter i mageområdet (bukken)
- sykdomsfølelse (kvalme)
- oppkast
- plutselig vektøkning på grunn av væskeansamling
- diaré
- redusert urinproduksjon
- pusteproblemer

Du kan bare bruke Elonva én gang i løpet av den samme behandlingssyklusen, ellers kan muligheten for å få OHSS øke.

Før du begynner å bruke dette legemidlet, må du informere legen dersom du noen gang har hatt ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS).

Ovarial torsjon (ovarievridning)

Ovarial torsjon er en vridning av en eggstokk. Vridning av eggstokken kan føre til at blodtilførselen til eggstokken blir kuttet.

Før du begynner å bruke dette legemidlet må du informere legen din dersom du:

- noen gang har hatt ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)
- er gravid eller tror at du kan være gravid
- noen gang har hatt en operasjon i magen (bukken)
- noen gang har hatt vridning av en eggstokk
- har tidligere eller nåværende cyster på eggstokkene

Blodpropp (trombose)

Behandling med gonadotrope hormoner som Elonva kan (akkurat som graviditet) øke risikoen for å få en blodpropp (trombose). Trombose er dannelsen av en blodpropp i et blodkar.

Blodpropper kan forårsake alvorlige medisinske forhold som:

- tilstopping i lungene (lungeemboli)
- slag
- hjerteinfarkt
- problemer i blodkarene (tromboflebitt)
- manglende blodgjennomstrømning (dyp venetrombose) som kan føre til at du mister en arm eller et ben

Vennligst diskuter dette med legen din før du starter behandlingen, spesielt hvis:

- du vet at du allerede har en økt mulighet for å få en trombose
- du, eller noen i din nærmeste familie noen gang har hatt en trombose

- du er svært overvektig

Flerbarnsfødsler eller fødselsskader

Det er en økt mulighet for å få tvillinger eller til og med mer enn to babyer, selv om bare ett embryo overføres til livmoren. Flerbarnsgraviditeter innebærer en økt helserisiko for både moren og hennes babyer. Flerbarnsgraviditeter og spesifikke kjennetegn på par med fertilitetsproblemer (f.eks. kvinnens alder, visse sædproblemer, begge foreldrenes genetiske bakgrunn) kan også henge sammen med en økt mulighet for fødselsskader.

Komplikasjoner i svangerskapet

Dersom behandling med Elonva resulterer i graviditet, er det en større mulighet for graviditet utenfor livmoren (en ektopisk graviditet). Derfor skal legen din utføre en tidlig ultralydundersøkelse for å utelukke graviditet utenfor livmoren.

Svulster i eggstokkene og andre deler av forplantningsorganene

Svulster i eggstokkene og andre deler av forplantningsorganene har vært rapportert hos kvinner som har fått behandling for infertilitet. Det er ikke kjent om behandling med fertilitetsmedisiner øker risikoen for svulster hos infertile kvinner.

Andre medisinske forhold

Før du begynner å bruke dette legemidlet bør du i tillegg informere legen din dersom du:

- har nyresykdom
- har ukontrollerte problemer med hypofyse eller hypotalamus
- har nedsatt aktivitet i skjoldbruskkjertelen (hypotyreose)
- har binyrer som ikke fungerer ordentlig (binyrebarksvikt)
- har høye prolaktinnivåer i blodet (hyperprolaktinemi)
- har noen andre medisinske forhold (f.eks. diabetes, hjertesykdom eller annen langtidssykdom)
- har fått vite av en lege at en graviditet vil være farlig for deg

Andre legemidler og Elonva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dersom du tar en graviditetstest mens du behandles for infertilitet med Elonva, kan testen feilaktig vise at du er gravid. Legen din vil gi deg råd om når du kan begynne å ta graviditetstester. Kontakt legen din dersom du får et positivt svar på en graviditetstest.

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Elonva dersom du allerede er gravid, tror at du kan være gravid, eller dersom du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Elonva kan forårsake svimmelhet. Dersom du føler deg svimmel, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

Elonva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per injeksjon, d.v.s. er hovedsakelig ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Elonva

Bruk alltid Elonva nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Elonva brukes av kvinner som får infertilitetsbehandling slik som ”in vitro” fertilisering (IVF). I løpet av denne behandlingen brukes Elonva i kombinasjon med en medisin (såkalt GnRH-antagonist) for å hindre at eggstokken din frigjør et egg for tidlig. Behandling med GnRH-antagonisten starter vanligvis 5 til 6 dager etter injeksjonen med Elonva.

Bruk av Elonva sammen med en GnRH agonist (et annet legemiddel for å hindre at eggstokken din frigjør et egg for tidlig) anbefales ikke.

Dosering

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

I løpet av de første syv dagene etter injeksjonen med Elonva skal du ikke bruke (rekombinant) follikkelstimulerende hormon ((rec) FSH). Syv dager etter Elonva- injeksjonen kan legen din bestemme at din stimuleringscyklus skal fortsette med et annet gonadotrop hormon, som (rec)FSH. Dette kan fortsette noen få dager til nok follikler av tilstrekkelig størrelse er tilstede. Dette kan sjekkes ved ultralydundersøkelse. Behandling med (rec) FSH blir så stanset og eggene blir modnet ved å gi hCG (humant koriongonadotropin). Eggene hentes fra eggstokken 34-36 timer senere.

Hvordan Elonva blir gitt

Behandling med Elonva skal overvåkes av en lege med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer. Elonva må injiseres under huden (subkutant) i en hudfold (som du klemmer mellom tommel og pekefinger), helst rett nedenfor navlen. Injeksjonen kan gis av helsepersonell (for eksempel en sykepleier), din partner eller deg selv, dersom du har fått nøyaktig instruksjon av legen din. Bruk alltid Elonva nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Du bør rådføre deg med lege eller apotek hvis du er usikker. En skritt for skritt ”bruksanvisning” finnes på slutten av dette pakningsvedlegget.

Elonva må ikke injiseres i en muskel.

Elonva leveres i ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem som forhindrer nålestikkskader etter bruk.

Dersom du tar for mye av Elonva eller (rec)FSH

Dersom du tror du har brukt mer Elonva eller (rec)FSH enn du skulle, må du kontakte legen din umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Elonva

Dersom du har glemt å injisere Elonva den dagen du skulle ha gjort det, må du kontakte legen din umiddelbart. Ikke injiser Elonva uten å snakke med legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

En mulig komplikasjon ved behandling med gonadotrope hormoner som Elonva, er uønsket overstimulering av eggstokkene. Muligheten for å få denne komplikasjonen kan reduseres ved nøye overvåking av antallet follikler i modning. Legen din vil foreta ultralydundersøkelser av eggstokkene dine for å nøye overvåke antallet follikler som modnes. Legen din kan også sjekke hormonnivåene i blodet. De første symptomene på ovarial overstimulering kan kjennes som smerte i magen (buken), sykdomsfølelse eller diaré. Ovarial overstimulering kan utvikle seg til en medisinsk tilstand som kalles ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS), som kan være et alvorlig medisinsk problem. I mer alvorlige tilfeller kan dette føre til forstørrelse av eggstokkene, væskeansamling i buken og/eller i brystet (som kan føre til plutselig vektøkning på grunn av væskeansamlingen) eller propper i blodkarene.

Kontakt legen din uten å nøle dersom du får smerte i magen (buken) eller noen av de andre symptomene på ovarial hyperstimulering, selv om de inntreffer noen dager etter at injeksjonen er gitt.

Sjansen for å få en bivirkning beskrives ved hjelp av følgende inndelinger:

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 kvinner)

- Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)
- Bekkensmerter
- Sykdomsfølelse (kvalme)
- Hodepine
- Ubehag i bekkenet
- Ømme bryst
- Tretthet

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 kvinner)

- Vridning av en eggstokk (ovarial torsjon)
- Økning i leverenzymer
- Spontanabort
- Smerter etter uthenting av eggceller
- Smerter som skyldes prosedyren
- For tidlig eggløsning (prematur ovulasjon)
- Oppblåst (utspilt) mage
- Oppkast
- Diaré
- Forstoppelse
- Ryggsmerter
- Brystsmerter
- Blåmerker eller smerte på injeksjonsstedet
- Irritabilitet
- Humørsvingninger
- Svimmelhet
- Hetetokter

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner, både lokale og generaliserte, inkludert utslett).

Graviditet utenfor livmoren (en ektopisk graviditet) og flerlingegraviditeter har også vært rapportert. Disse bivirkningene anses ikke å ha sammenheng med bruk av Elonva, men med teknologien ved assistert befruktning eller påfølgende graviditet.

I sjeldne tilfeller har behandling med Elonva, som med andre gonadotropiner, vært forbundet med at blodpropper (tromboser) som var dannet inne i et blodkar har løsnet og blitt ført med blodomløpet for deretter å blokkere et annet blodkar (tromboembolisme).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Elonva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og ytterkartongen etter ”EXP” eller ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevaring på apoteket

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevaring hos pasienten

Det er to muligheter:

1. Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.
2. Oppbevares ved eller under 25 °C i en periode som ikke overskrider 1 måned. Noter når du starter oppbevaring av preparatet utenfor kjøleskapet, og bruk det innen en måned fra den datoen.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke Elonva

- dersom det har vært oppbevart utenfor kjøleskapet i mer enn en måned
- dersom det har vært oppbevart utenfor kjøleskapet ved en temperatur på mer enn 25°C
- dersom du oppdager at oppløsningen er uklar
- dersom du oppdager at sprøyten eller nålen er skadet

Ikke kast en tom eller ubrukt sprøyte sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Elonva

- Virkestoff er korifollitropin alfa. Hver ferdigfylte sprøyte med Elonva 100 mikrogram injeksjonsvæske inneholder 100 mikrogram i 0,5 milliliter (ml) injeksjonsvæske. Hver ferdigfylte sprøyte med Elonva 150 mikrogram injeksjonsvæske inneholder 150 mikrogram i 0,5 milliliter (ml) injeksjonsvæske.
- Andre innholdsstoffer er: natriumsitrat, sukrose, polysorbat 20, methionin og vann til injeksjonsvæsker. pH kan være justert med natriumhydroksid og/eller saltsyre.

Hvordan Elonva ser ut og innholdet i pakningen

Elonva er en klar og fargeløs vannholdig injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) i en ferdigfylt sprøyte med et automatisk sikkerhetssystem som hindrer nålestikkskader etter bruk. Sprøyten er pakket sammen med en steril injeksjonsnål. Hver sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning. En ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig i en enkelt pakning.

Elonva er tilgjengelig i to styrker: 100 mikrogram og 150 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

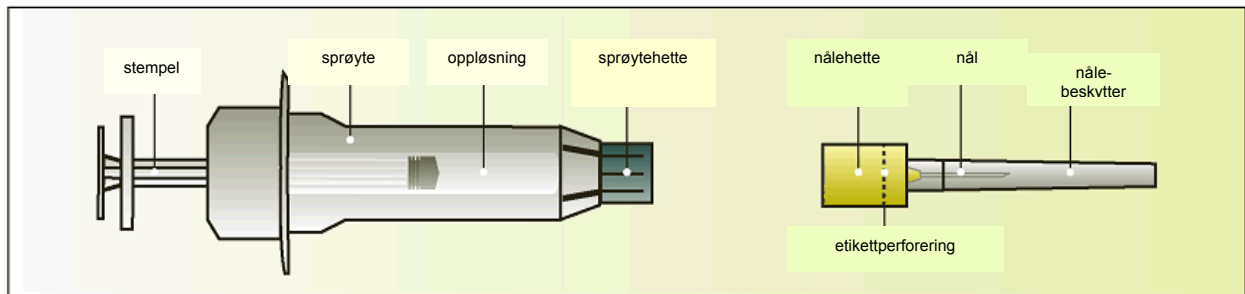
Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert måned ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

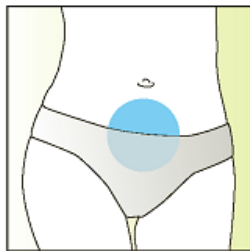
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

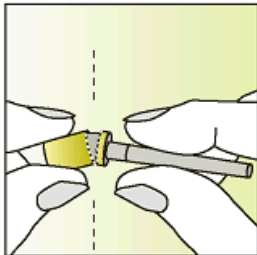
Bestanddelar til Elonva sprøyte med nål



Forberedelser til injeksjonen



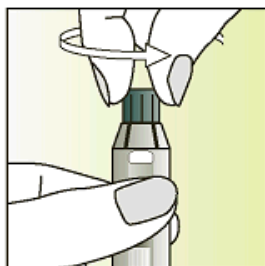
1.
 - Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem før du bruker Elonva.
 - Gni injeksjonsstedet (området rett under navlen) med et desinfeksjonsmiddel (f.eks. sprit) for å fjerne overflatebakterier.
 - Rens omtrent 5 cm rundt punktet der nålen skal stikkes inn og la desinfeksjonsmidlet tørke minst ett minutt før du fortsetter.



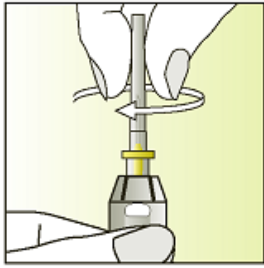
2.
 - Mens du venter på at desinfeksjonsmidlet skal tørke, bryt perforeringen på etiketten og trekk nåleheten av
 - La nålebeskytteren være på nålen
 - Plasser nålebeskytteren (som inneholder nålen) på en ren og tørr overflate mens du gjør klar sprøyten.



3.
 - Hold sprøyten med den grå hetten pekende oppover
 - Bank forsiktig med en finger for å hjelpe luftbobler til å stige opp til toppen.



4.
 - Fortsett med å holde sprøyten pekende oppover
 - Skru hetten på sprøyten av mot klokkeretningen.

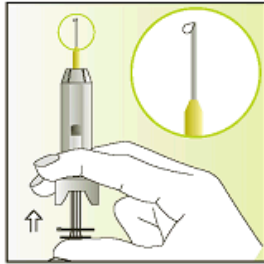


- 5.
- Fortsett med å holde sprøyten pekende oppover
 - Skru nålebeskytteren (som inneholder nålen) på sprøyten med klokkeretningen

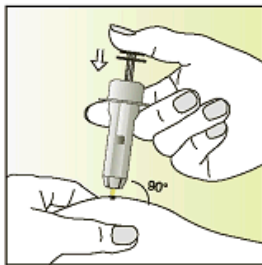


- 6.
- Fortsett med å holde sprøyten pekende oppover
 - Fjern nålebeskytteren ved å dra den rett opp og kast den
 - **VÆR FORSIKTIG** med nålen.

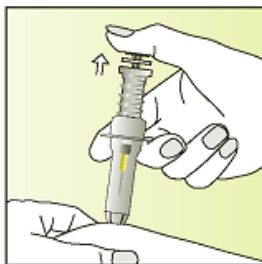
Injisering



- 7.
- Ta nå sprøyten mellom peke- og langfinger mens den peker oppover
 - Plasser tommelen på stemplet
 - Skyv forsiktig stemplet oppover til en bitteliten dråpe kommer til syne på tuppen av nålen.



- 8.
- Klem en hudfold mellom tommel og pekefinger
 - Stikk hele nålen inn i hudfolden med en vinkel på 90 grader
 - Trykk **FORSIKTIG** på stemplet til det ikke går lenger og hold stemplet nede
 - **TELL TIL FEM** for å forsikre deg om at all oppløsningen er injisert



- 9.
- Ta tommelen vekk fra stemplet
 - Nålen vil automatisk trekkes inn i sprøyten der den vil bli permanent fastlåst.