

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elonva 100 mikrogram injektionsvätska, lösning

Elonva 150 mikrogram injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Elonva 100 mikrogram injektionsvätska, lösning

Varje förfylld spruta innehåller 100 mikrogram korifollitropin alfa* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Elonva 150 mikrogram injektionsvätska, lösning

Varje förfylld spruta innehåller 150 mikrogram korifollitropin alfa* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

*korifollitropin alfa är ett glykoprotein framställt i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektion, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar och färglös vattenhaltig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Elonva är avsett för kontrollerad ovariell stimulering (COS) i kombination med en gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-antagonist för utveckling av multipla folliklar hos kvinnor som deltar i program för assisterad befruktning (ART).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Elonva ska påbörjas av en läkare som har erfarenhet av behandling av fertilitetsproblem.

Dosering

Vid behandling av kvinnor i fertil ålder är dosen av Elonva baserad på vikt och ålder.

- En engångsdos på 100 mikrogram rekommenderas till kvinnor som väger 60 kg eller mindre och som är 36 år eller yngre.
- En engångsdos på 150 mikrogram rekommenderas till kvinnor:
 - som väger mer än 60 kg, oavsett ålder.
 - som väger 50 kg eller mer och som är äldre än 36 år.

Kvinnor som var äldre än 36 år och som vägde mindre än 50 kg studerades inte.

		Kroppsvikt		
		Mindre än 50 kg	50 – 60 kg	Mer än 60 kg
Ålder	36 år eller yngre	100 mikrogram	100 mikrogram	150 mikrogram
	Äldre än 36 år	Ej studerade	150 mikrogram	150 mikrogram

Den rekommenderade dosen av Elonva har endast fastställts i en behandlingscykel tillsammans med en GnRH-antagonist som administrerades från stimuleringsdag 5 eller 6 och framåt (se avsnitt 4.1, 4.4 och 5.1).

Stimuleringsdag 1:

Elonva ska administreras som en subkutan engångsinjektion, helst i bukväggen, under tidig follikelfas av menstruationscykeln.

Stimuleringsdag 5 eller 6:

Behandling med en GnRH-antagonist ska påbörjas på stimuleringsdag 5 eller 6 beroende på det ovariella svaret, d v s antal och storlek på växande folliklar. Samtidig bestämning av serumnivåerna av estradiol kan också vara användbart. GnRH-antagonisten används för att undvika prematur stegring av luteiniseringshormon (LH).

Stimuleringsdag 8:

Sju dagar efter Elonva-injektionen på stimuleringsdag 1 kan COS-behandlingen fortsätta med dagliga injektioner av (rekombinant) follikelstimulerande hormon [(rec)FSH] tills man har uppnått kriteriet för att inducera slutlig oocytmognad (3 folliklar \geq 17 mm). Den dagliga dosen (rec)FSH kan individualiseras beroende på det ovariella svaret. Hos kvinnor som svarar normalt rekommenderas en daglig dos (rec)FSH på 150 IE. Beroende på det ovariella svaret kan administrering av (rec)FSH utgå den dag då hCG (humant koriongonadotropin) administreras. Generellt uppnås en adekvat follikelutveckling efter i genomsnitt nio dagars behandling (intervall 6 till 18 dagar).

När tre folliklar \geq 17 mm observeras administreras samma dag eller dagen efter en engångsinjektion av 5000 upp till 10000 IE hCG för att inducera slutlig oocytmognad. Om ett kraftigt ovariellt svar observeras, se rekommendationerna som ges i avsnitt 4.4 för att minska risken för att utveckla ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS).

Speciella grupper

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har utförts hos patienter med njurinsufficiens. Eftersom elimineringshastigheten av korifollitropin alfa kan minska hos patienter med njurinsufficiens, rekommenderas inte användning av Elonva hos dessa kvinnor (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Även om det inte finns några data från patienter med nedsatt leverfunktion är det osannolikt att nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av korifollitropin alfa (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Elonva för en pediatrik population för den godkända indikationen.

Administreringssätt

Subkutan injektion av Elonva kan utföras av kvinnan själv eller hennes partner förutsatt att korrekta instruktioner ges av läkare. Självadministrering av Elonva ska endast utföras av kvinnor som är motiverade, fått adekvat träning och som har tillgång till råd från en expert.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tumörer i ovarier, bröst, uterus, hypofysen eller hypotalamus.
- Onormal (icke-menstruell) vaginalblödning utan känd/diagnostiserad orsak.
- Primär ovariesvikt.
- Ovariecystor eller förstörade ovarier.
- Fibroida tumörer i uterus som inte är förenliga med graviditet.
- Missbildningar i genitalorganen som inte är förenliga med graviditet.
- Riskfaktorer för OHSS:
 - Tidigare ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS).
 - En tidigare COS-cykel (kontrollerad ovariell stimuleringscykel) som resulterat i fler än 30 folliklar ≥ 11 mm uppmätt vid ultraljudsundersökning.
 - Basalt antal antrala folliklar > 20 .
 - Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Utvärdering av infertilitet innan behandling påbörjas

Innan behandlingen påbörjas ska parets infertilitet utredas på lämpligt sätt. Kvinnor ska särskilt utredas gällande hypotyreoos, binjurebarkinsufficiens, hyperprolaktinemi och tumörer på hypofysen eller hypotalamus och lämplig specifik behandling ska ges. Medicinska tillstånd som kontraindicerar graviditet bör också utvärderas innan behandling med Elonva påbörjas.

Dosering under stimulationscykeln

Elonva är endast avsett för en subkutan engångsinjektion. Ytterligare injektioner av Elonva ska inte ges under samma behandlingscykel (se också avsnitt 4.2).

Efter administrering av Elonva ska ingen ytterligare produkt som innehåller FSH administreras innan stimuleringsdag 8 (se också avsnitt 4.2).

Njurinsufficiens

Hos patienter som lider av mild, måttlig eller svår njurinsufficiens kan elimineringshastigheten av korifollitropin alfa vara nedsatt (se avsnitt 4.2 och 5.2). Därför rekommenderas inte användning av Elonva till dessa patienter.

Inte rekommenderad med en GnRH-agonist behandling

Det finns begränsat med data om användning av Elonva i kombination med en GnRH-agonist. Resultat från en liten okontrollerad studie antyder att det skulle resultera i ett högre ovariellt svar än om Elonva kombineras med en GnRH-antagonist. Därför rekommenderas inte behandling med Elonva i kombination med GnRH-agonist (se också avsnitt 4.2).

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

OHSS är ett medicinskt tillstånd som skiljer sig från okomplicerad ovarieförstoring. Kliniska tecken på lindrigt och måttligt OHSS är buksmärter, illamående, diarré, och lindrigt till måttligt förstörade ovarier och ovariecystor. Svårt OHSS kan vara livshotande. Kliniska tecken och symtom på svårt OHSS är stora ovariecystor, akuta buksmärter, ascites, pleurautgjutning, hydrotorax, dyspné, oliguri, hematologiska avvikelser och viktökning. I sällsynta fall kan venös eller arteriell tromboemboli förekomma i samband med OHSS. Övergående avvikelser vid leverfunktionstest som tyder på leverdysfunktion med eller utan morfologiska förändringar vid leverbiopsi har också rapporterats i samband med OHSS.

OHSS kan orsakas av administrering av hCG och av graviditet (endogent hCG). Tidigt OHSS inträffar vanligen inom 10 dagar efter hCG-administrering och kan vara förknippat med ett kraftigt ovariellt svar på gonadotropinstimuleringen. Sent OHSS inträffar fler än 10 dagar efter hCG-administration som en konsekvens av hormonförändringarna vid graviditet. På grund av risken för att utveckla OHSS ska patienter följas under minst två veckor efter hCG-administrering.

Kvinnor med kända riskfaktorer för ett högt ovariellt svar kan vara särskilt benägna att utveckla OHSS efter behandling med Elonva. För kvinnor som genomgår sin första cykel med ovariell stimulering, för vilka riskfaktorerna bara är delvis kända, rekommenderas noggrann observation av tidiga tecken och symtom på OHSS.

Följ nuvarande klinisk praxis för att minska risken för OHSS under assisterad befruktning (ART). Det är viktigt att följa den rekommenderade dosen och behandlingsregimen för Elonva och noggrant övervaka det ovariella svaret för att minska risken för OHSS. För att övervaka risken för OHSS bör ultraljudsbedömningar av follikelutvecklingen utföras före behandling startar och regelbundet under behandlingen. Samtidig bestämning av serumnivåerna av estradiol kan också vara användbart. Vid assisterad befruktning (ART) finns en ökad risk för OHSS om det finns 18 eller fler folliklar med en diameter på 11 mm eller mer.

Om OHSS utvecklas ska standard och lämplig behandling av OHSS genomföras och följas.

Ovarietorsion

Ovarietorsion har rapporterats efter behandling med gonadotropiner, inkluderande Elonva. Ovarietorsion kan vara relaterad till andra tillstånd såsom OHSS, graviditet, tidigare bukkirurgi, tidigare historia av ovarietorsion samt tidigare eller nuvarande ovariecystor. Skador i ovarierna p g a minskad blodtillförsel kan begränsas genom tidig diagnos och omedelbar detorsion.

Multipel graviditet

Multipla graviditeter och födslar förekommer vid alla typer av gonadotropinbehandlingar, inkluderande Elonva. Kvinnan och hennes partner bör informeras om vilka potentiella risker en flerbördsgraviditet kan medföra för modern (graviditets- och förlossningskomplikationer) och det nyfödda barnet (låg födelsevikt) innan behandlingen startar. För kvinnor som genomgår någon ART-procedur är risken för flerbördsgraviditet huvudsakligen relaterad till antalet embryon som överförs.

Ektopisk graviditet

Infertila kvinnor som genomgår ART har en ökad incidens av ektopiska graviditeter. Det är viktigt med en tidig ultraljudsundersökning för att bekräfta att graviditeten är intrauterin och utesluta risken för en extrauterin graviditet.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar kan vara något högre vid assisterad befruktning än vid spontan befruktning. Detta antas bero på skillnader i föräldrarnas egenskaper (t ex moderns ålder, egenskaper hos sperman) samt den ökade förekomsten av flerbördsgraviditeter.

Neoplasmer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet

Det finns rapporter om kvinnor som har fått såväl benigna som maligna neoplasmer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet efter att ha genomgått flera infertilitetsbehandlingar. Det är inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för denna typ av tumörer hos infertila kvinnor.

Kärlkomplikationer

Tromboemboliska händelser, både i och utan samband med OHSS, har rapporterats efter behandling med gonadotropiner, inkluderande Elonva. Intravaskulär trombos, som kan utgå från venösa eller arteriella kärl, kan resultera i minskat blodflöde till vitala organ eller extremiteterna. Hos kvinnor med allmänt kända riskfaktorer för tromboemboliska händelser, såsom personlig eller familjär anamnes, svår obesitas eller trombofili kan gonadotropinbehandling innebära en ytterligare förhöjd risk. Hos dessa kvinnor måste nyttan med administrering av gonadotropin vägas mot riskerna. Det bör dock noteras att en graviditet i sig också innebär en ökad risk för trombos.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektion, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med Elonva och andra mediciner har utförts. Eftersom korifollitropin alfa inte fungerar som substrat för cytokrom P450-enzym, förväntas inga metabola interaktioner med andra läkemedel.

Elonva kan orsaka ett falskt positivt hCG-graviditetstestsvar om testet utförs under ovariestimuleringsdelen av ART-cykeln. Detta kan bero på korsreaktivitet av vissa hCG-graviditetstest med den karboxiterminala peptiden från beta-subenheten av Elonva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I händelse av oavsiktlig exponering för Elonva under graviditet, finns inte tillräcklig klinisk data för att kunna utesluta en ogynnsam utgång av graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se prekliniska säkerhetsuppgifter i avsnitt 5.3). Användning av Elonva under graviditet är inte indicerat.

Amning

Användning av Elonva under amning är inte indicerat.

Fertilitet

Elonva är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Elonva kan orsaka yrsel. Kvinnor ska uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats under behandling med Elonva i kliniska studier (N=2 397) är bäckenobehag (6,0%), OHSS (4,3%, se också avsnitt 4.4), huvudvärk (4,0%), bäckensmärta (2,9%), illamående (2,3%), trötthet (1,5%) och ömhet i bröstet (1,3%).

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan visar de huvudsakliga biverkningarna hos kvinnor som behandlats med Elonva i kliniska studier och genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet kategoriserade efter organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner, både lokala och generaliserade, inklusive utslag*
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Yrsel
Blodkärl	Mindre vanliga	Värmevallningar
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga	Illamående Utspänd buk, kräkningar, diarré, förstoppning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Ryggsmärta
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Mindre vanliga	Spontan abort
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga Mindre vanliga	OHSS, bäckensmärta, bäckenobehag, ömhet i bröstet Ovarietorsion, smärta i adnexa uteri, prematur ovulation, smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga	Trötthet Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, irritabilitet
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Smärta vid behandlingen

*Biverkningarna identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dessutom har ektopisk graviditet och flerbördsgraviditeter rapporterats. Dessa biverkningar anses vara relaterade till ART eller påföljande graviditet.

Som med andra gonadotropiner har, i sällsynta fall, tromboemboli associerats med behandling med Elonva.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Fler än en dos Elonva under samma behandlingscykel eller för hög dos Elonva och/eller (rec)FSH kan öka risken för OHSS (se OHSS i avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA09

Verkningsmekanism

Korifollitropin alfa är utformat som en långverkande follikelstimulerare med samma farmakodynamiska profil som (rec)FSH men med en markant förlängd FSH-aktivitet. Tack vare förmågan att initiera och bibehålla tillväxt av flera folliklar under en hel vecka kan en subkutan engångsinjektion av rekommenderad dos Elonva ersätta de sju första injektionerna av något dagligt (rec)FSH-preparat under en behandlingscykel för kontrollerad ovariell stimulering. Den förlängda FSH-aktiviteten har uppnåtts genom att man har lagt till den karboxiterminala peptiden från β -subenheten i humant koriongonadotropin (hCG) till β -kedjan i humant FSH. Korifollitropin alfa uppvisar ingen inneboende LH/hCG-aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

I tre randomiserade dubbelblinda kliniska studier jämfördes behandling med en subkutan engångsinjektion av Elonva, 100 mikrogram (studien ENSURE) eller 150 mikrogram (studierna ENGAGE och PURSUE), under de sju första dagarna av en behandlingscykel för kontrollerad ovariell stimulering mot behandling med en daglig dos av 150, 200 respektive 300 IE recFSH. Hypofysär hämning med en GnRH-antagonist (daglig dos med injektion av 0,25 mg ganirelixacetat) användes i samtliga tre studier.

I studien ENSURE behandlades under en cykel, 396 friska kvinnor med normal ovulation i åldern 18 till 36 år med en kroppsvikt på 60 kg eller mindre, med 100 mikrogram Elonva och hypofysär hämning med en GnRH-antagonist som del av ett ART-program. Det primära effektmåttet var antalet utplockade oocyter. Den totala varaktigheten (median) av stimulering var 9 dagar för båda grupper, vilket indikerar att två dagar av recFSH krävdes för att fullborda ovariell stimulering från stimuleringsdag 8 och framåt (recFSH gavs på dagen för hCG i denna studie).

I studien ENGAGE behandlades under en cykel, 1 506 friska kvinnor med normal ovulation i åldern 18 till 36 år med en kroppsvikt på 60 kg eller mer och 90 kg eller mindre, med 150 mikrogram Elonva och hypofysär hämning med en GnRH-antagonist som del av ett ART-program. Det co-primära effektmåttet var pågående graviditetsfrekvens och antalet utplockade oocyter. Den totala varaktigheten (median) av stimulering var 9 dagar för båda grupper, vilket indikerar att två dagar av

recFSH krävdes för att fullborda ovariell stimulering från stimuleringsdag 8 och framåt (recFSH gavs på dagen för hCG i denna studie).

I studien PURSUE behandlades under en cykel, 1 390 friska kvinnor med normal ovulation i åldern 35 till 42 år med en kroppsvikt på 50 kg eller mer, med 150 mikrogram Elonva och hypofysär hämning med en GnRH-antagonist som del av ett ART-program. Det primära effektmåttet var vital graviditetsfrekvens. Antalet utplockade oocyter var ett viktigt sekundärt effektmått. Den totala varaktigheten (median) av stimulering var 9 dagar för båda grupper, vilket indikerar att en dag av recFSH krävdes för att fullborda ovariell stimulering från stimuleringsdag 8 och framåt (inget recFSH gavs på dagen för hCG i denna studie).

Antal utplockade oocyter

I samtliga tre studier resulterade behandling med en engångsinjektion av Elonva, 100 eller 150 mikrogram, under de sju första dagarna av en behandlingscykel för kontrollerad ovariell stimulering i ett högre antal utplockade oocyter jämfört med en daglig dos av recFSH. Skillnaderna var dock inom de fördefinierade marginalerna för ekvivalens (ENGAGE och ENSURE) eller non-inferiority (PURSUE). Se tabell 1 nedan.

**Tabell 1: Medelantal utplockade oocyter i ENSURE, ENGAGE och PURSUE
Intent-to-Treat population (ITT)**

Parameter	ENSURE (18-36 års ålder) (kroppsvikt: 60 kg eller mindre)		ENGAGE (18-36 års ålder) (kroppsvikt: mer än 60 kg och 90 kg eller mindre)		PURSUE (35-42 års ålder) (kroppsvikt: 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
Medelantal oocyter	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Skillnad [95% KI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2; 1,2]	

Graviditetsresultat från de färskta cyklerna i ENGAGE och PURSUE

I studien ENGAGE visades non-inferiority i pågående graviditetsfrekvens mellan Elonva och recFSH. Pågående graviditetsfrekvens definierades som närvaro av minst ett foster med hjärtaktivitet bedömt minst 10 veckor efter överföring av embryo.

I studien PURSUE visades non-inferiority i vital graviditetsfrekvens mellan Elonva och recFSH. Vital graviditetsfrekvens definierades som procentandelen av försökspersoner med minst ett foster med hjärtaktivitet bedömt 5 till 6 veckor efter överföring av embryo.

Graviditetsresultaten från de färskta cyklerna i ENGAGE och PURSUE sammanfattas i tabell 2 nedan.

**Tabell 2: Graviditetsresultat från de färska cyklerna i ENGAGE och PURSUE
Intent-to-Treat population (ITT)**

Parameter	Färska cykler i ENGAGE [†] (18-36 års ålder) (kroppsvikt: mer än 60 kg och 90 kg eller mindre)			Färska cykler i PURSUE [‡] (35-42 års ålder) (kroppsvikt: 50 kg eller mer)		
	Elonva 150 µg N=756	recFSH 200 IE N=750	Skillnad [95% KI]	Elonva 150 µg N=694	recFSH 300 IE N=696	Skillnad [95% KI]
Vital graviditetsfrekvens	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3; 1,4]
Pågående graviditetsfrekvens	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1; 2,3]
Frekvens levande födda*	35,6%	34,4%	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3%	23,4%	-2,3 [-6,5; 1,9]

[†] Det primära effektmåttet i ENGAGE-studien var pågående graviditet (bedömt minst 10 veckor efter överföring av embryo).

[‡] Det primära effektmåttet i PURSUE-studien var vital graviditetsfrekvens definierat som procentandelen av försökspersoner med minst ett foster med hjärtaktivitet bedömt 5 till 6 veckor efter överföring av embryo.

*Frekvens levande födda var sekundärt effektmått i ENGAGE och PURSUE.

I dessa kliniska prövningar var säkerhetsprofilen för en engångsinjektion Elonva jämförbar med dagliga recFSH-injektioner.

Graviditetsresultat från cyklerna med överföring av frysta-tinade embryon (Frozen-Thawed Embryo Transfer (FTET)) i ENGAGE och PURSUE

FTET, uppföljningsstudien av ENGAGE, inkluderade kvinnor som upp till ett år efter frysning använt minst ett upptinat embryo. Medelantalet överförda embryon i FTET-cykler i ENGAGE var 1,7 i båda behandlingsgrupperna.

FTET, uppföljningsstudien av PURSUE, inkluderade kvinnor som inom två år efter den sista frysningen i denna studie använt minst ett upptinat embryo. Medelantalet embryon överförda i FTET-cyklerna i PURSUE var 2,4 i båda behandlingsgrupperna. Denna studie gav även säkerhetsdata på barn födda från frysta embryon.

Det maximala antalet FTET-cykler i FTET-uppföljningsstudien av ENGAGE och PURSUE var 5 respektive 4. Graviditetsresultaten från de två första FTET-cyklerna i ENGAGE och PURSUE är sammanställda i tabell 3 nedan.

**Tabell 3: Graviditetsresultat från FTET-cyklerna i ENGAGE och PURSUE
Intent-to-Treat Population (ITT)**

	FTET-cykler i ENGAGE (18-36 års ålder) (kroppsvikt: mer än 60 kg och 90 kg eller mindre)						FTET-cykler i PURSUE (35-42 års ålder) (kroppsvikt: 50 kg eller mer)					
	Elonva 150 µg			recFSH 200 IE			Elonva 150 µg			recFSH 300 IE		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
FTET-cykel 1^a												
Pågående graviditet	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Levande födda	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
FTET-cykel 2^a												
Pågående graviditet	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Levande födda	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = antal försökspersoner med händelsen, N = totala antalet försökspersoner

^a Per embryoöverföring.

Medfödda missbildningar rapporterade hos barn efter en cykel med överföring av frysta-tinade embryon (Frozen-Thawed Embryo Transfer (FTET))

Efter användning av Elonva föddes 61 barn efter en FTET-cykel i uppföljningsstudien av PURSUE och 607 barn föddes efter färsk ART-cykler i studierna ENSURE, ENGAGE och PURSUE kombinerat. Frekvensen av medfödda missbildningar (både allvarliga och mindre allvarliga kombinerat) rapporterade för barn efter en FTET-cykel i uppföljningsstudien av PURSUE (16,4%) var likvärdig med den som rapporterades för barn efter färsk ART-cykler i studierna ENSURE, ENGAGE och PURSUE kombinerat (16,8%).

Immunogenicitet

Av de 2 511 kvinnor som behandlades med Elonva, som utvärderades avseende bildning av antikroppar efter behandling, hade fyra (0,16%) tecken på antikropps bildning, bland dessa hade tre exponerats för Elonva en gång och en hade exponerats två gånger för Elonva. I samtliga fall var dessa antikroppar icke-neutraliserande och störde inte svaret på stimulering eller det normala fysiologiska svaret på ägglossning. Två av dessa fyra kvinnor blev gravida under den behandlingscykel vid vilken antikroppar upptäcktes vilket tyder på att närvaron av icke-neutraliserande antikroppar efter stimulering med Elonva inte är kliniskt relevant.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Elonva för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hypogonadotrop hypogonadism (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar av korifollitropin alfa utvärderades efter subkutan administrering hos kvinnor som genomgick en behandlingscykel med kontrollerad ovariell stimulering.

Med anledning av den långa halveringstiden för eliminering efter administrering av den rekommenderade dosen är serumkoncentrationen av korifollitropin alfa tillräckligt hög för att upprätthålla tillväxten av multipla folliklar under en hel vecka. Detta motiverar att man ersätter de första sju dagliga injektionerna med (rec)FSH med en subkutan engångsinjektion Elonva vid

kontrollerad ovariell stimulering för utveckling av multipla folliklar och graviditet i ART-program (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt är en avgörande faktor vid exponering för korifollitropin alfa. Exponeringen av korifollitropin alfa efter en subkutan engångsinjektion är 665 timmar*ng/ml (AUC, 426-1 037 timmar*ng/ml¹) och är likvärdig efter administrering av 100 mikrogram korifollitropin alfa till kvinnor med en kroppsvikt på 60 kg eller mindre och 150 mikrogram korifollitropin alfa till kvinnor med en kroppsvikt på mer än 60 kg.

Absorption

Efter en subkutan engångsinjektion av Elonva är den maximala serumkoncentrationen av korifollitropin alfa 4,24 ng/ml (2,49-7,21 ng/ml¹) och uppnås efter 44 timmar (35-57 timmar¹). Den absoluta biotillgängligheten är 58% (48-70%¹).

Distribution

Korifollitropin alfa distribueras, metaboliseras och elimineras på liknande sätt som andra gonadotropiner såsom FSH, hCG och LH. Efter att korifollitropin alfa absorberas i blodet distribueras det huvudsakligen till ovarierna och njurarna. Steady-state-distributionsvolym är 9,2 l (6,5–13,1 l¹). Exponeringen för korifollitropin alfa ökar proportionellt med dosen inom intervallet 60 mikrogram till 240 mikrogram.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering av korifollitropin alfa är 70 timmar (59-82 timmar¹) och clearance är 0,13 l/h (0,10–0,18 l/h¹). Eliminering av korifollitropin alfa sker huvudsakligen via njurarna och elimineringshastigheten kan vara minskad hos patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4). Levermetabolism bidrar i låg utsträckning till eliminering av korifollitropin alfa.

Andra särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Även om det inte finns tillgängliga data från patienter med nedsatt leverfunktion är det inte troligt att nedsatt leverfunktion påverkar den farmakokinetiska profilen av korifollitropin alfa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier i råttor och kanin visade ingen ogynnsam påverkan av korifollitropin alfa på fertiliteten. Administrering av korifollitropin alfa till råttor och kaniner strax före och direkt efter parning och under tidig dräktighet resulterade i embryotoxicitet. Hos kaniner observerades teratogenicitet när Elonva administrerades före parning. Både embryotoxicitet och teratogenicitet betraktas som en konsekvens av det superovulatoriska tillståndet hos djuret, vilket innebär att det inte förmår att understödja utvecklingen av ett antal embryon över ett fysiologiskt tak. Relevansen av dessa uppgifter för den kliniska användningen av Elonva är begränsad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

¹Förväntat intervall för 90% av försökspersonerna.

Natriumcitrat
Sackaros
Polysorbat 20
Metionin
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Saltsyra (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

För patientens bekvämlighet kan produkten förvaras vid eller under 25°C under maximalt 1 månad.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Elonva tillhandahålls i en förfylld luerlockspruta på 1 ml (typ-I hydrolytiskt glas), försluten med en bromobutyl elastomerkolv och ett lock. Sprutan är utrustad med ett automatiskt säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador efter användning och den är förpackad tillsammans med en steril injektionsnål. Varje förfylld spruta innehåller 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Elonva tillhandahålls i förpackningar om 1 förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Använd inte Elonva om lösningen inte är klar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/609/001
EU/1/09/609/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 januari 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 22 augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

DDmånadÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Elonva 100 mikrogram injektionsvätska, lösning
korifollitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 100 mikrogram korifollitropin alfa i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, sackaros, polysorbat 20, metionin, natriumhydroxid (för justering av pH), saltsyra (för justering av pH), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med en automatisk säkerhetsanordning (nålskadeskydd) och en steril injektionsnål.
0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning (s.c.)

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaring på apotek

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaring hos patient

Det finns två alternativ:

1. Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
2. Förvaras vid eller under 25°C under maximalt 1 månad.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/609/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

<Braille krävs ej>

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA, ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Elonva 100 mikrogram injektionsvätska
korifollitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Elonva 150 mikrogram injektionsvätska, lösning
korifollitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 150 mikrogram korifollitropin alfa i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, sackaros, polysorbat 20, metionin, natriumhydroxid (för justering av pH), saltsyra (för justering av pH), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med en automatisk säkerhetsanordning (nålskadeskydd) och en steril injektionsnål.
0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning (s.c.)

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaring på apotek

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaring hos patient

Det finns två alternativ:

1. Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
2. Förvaras vid eller under 25°C under maximalt 1 månad.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/09/609/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

<Braille krävs ej>

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA, ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Elonva 150 mikrogram injektionsvätska
korifollitropin alfa

s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Elonva 100 mikrogram injektionsvätska, lösning Elonva 150 mikrogram injektionsvätska, lösning korifollitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Elonva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Elonva
3. Hur du använder Elonva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Elonva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Elonva är och vad det används för

Elonva innehåller den aktiva substansen korifollitropin alfa och tillhör den grupp av läkemedel som kallas gonadotropiner. Gonadotropiner spelar en viktig roll för människans fruktsamhet och reproduktion. En av dessa gonadotropiner är follikelstimulerande hormon (FSH) som behövs för att folliklar (små runda säckar i äggstockarna som innehåller ägg) ska växa och utvecklas hos kvinnan.

Elonva används för att hjälpa till att åstadkomma en graviditet hos kvinnor som genomgår infertilitetsbehandling, såsom *in vitro*-fertilisering (IVF). IVF innefattar utplockning av ägg från äggstockarna, befruktning av äggen i laboratorium och överföring av embryon till livmodern några dagar senare. Elonva gör att flera folliklar tillväxer och utvecklas samtidigt genom kontrollerad stimulering av äggstockarna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Elonva

Använd inte Elonva om du:

- är allergisk (överkänslig) mot korifollitropin alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- har cancer i äggstockarna, bröstet, livmodern eller hjärnan (hypofysen eller hypotalamus)
- nyligen har haft en oväntad underlivsblödning som inte är menstruell och där orsaken är okänd
- har äggstockar som inte fungerar på grund av ett tillstånd som kallas primär äggstockssvikt
- har cystor på äggstockarna eller förstörade äggstockar
- har missbildningar på könsorganen som gör en normal graviditet omöjlig
- har muskelknutor (myom) i livmodern som gör en normal graviditet omöjlig
- har riskfaktorer för OHSS (OHSS är ett allvarligt medicinskt problem som kan inträffa när äggstockarna är överstimulerade, se nedan för vidare förklaring.):
 - o har polycystiskt ovariesyndrom (PCOS)
 - o har haft ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)
 - o har tidigare genomgått en behandlingscykel med kontrollerad stimulering av äggstockarna som resulterade i tillväxt av fler än 30 folliklar med en storlek på 11 mm eller större

- har ett basalt antal antrala folliklar (det antal små folliklar som finns i äggstockarna vid menstruationscykelns start) som är högre än 20

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Elonva.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Behandling med gonadotropiner som Elonva kan orsaka ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta är ett allvarligt medicinskt tillstånd som orsakas av att äggstockarna är överstimulerade och de växande folliklarna blir större än normalt. I sällsynta fall kan svår OHSS vara livshotande. Det är därför mycket viktigt att du övervakas noggrant av läkare. För att följa effekterna av behandlingen gör läkaren ultraljudsundersökningar av äggstockarna. Läkaren kan även komma att kontrollera hormonnivåerna i blodet (se också avsnitt 4).

OHSS orsakar att vätska plötsligt ansamlas i magen och i bröstområdet och kan orsaka att blodproppar bildas. Kontakta läkare omedelbart om du får:

- kraftig buksvullnad och smärta i magtrakten (buken)
- illamående
- kräkningar
- plötslig viktökning p g a vätskeansamling
- diarré
- minskat urinflöde
- andningssvårigheter.

Du får bara ta Elonva en gång under en och samma behandlingsperiod, eftersom risken för att utveckla OHSS annars kan öka.

Innan du börjar använda detta läkemedel, tala om för din läkare om du någon gång har haft ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS).

Ovariatorsion

Ovariatorsion är en vridning av en äggstock. Vridning av äggstocken kan orsaka att blodflödet till äggstocken stängs av.

Innan du börjar använda detta läkemedel, tala om för din läkare om du:

- någon gång har haft ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)
- är gravid eller tror att du kan vara gravid
- någon gång gjort kirurgiskt ingrepp i magen (buken)
- någon gång haft en vriden äggstock
- har eller har haft cystor i din äggstock eller dina äggstockar.

Blodpropp (trombos)

Behandling med gonadotropiner som Elonva kan (liksom en graviditet) öka risken för att utveckla en blodpropp (trombos). Trombos är bildning av en blodpropp i ett blodkärl.

Blodproppar kan orsaka allvarliga medicinska tillstånd såsom:

- blockad av lungorna (lungemboli)
- slaganfall (stroke)
- hjärtattack
- blodkärlsproblem (tromboflebit)
- dåligt blodflöde (djup ventrombos) som kan leda till förlust av din arm eller ditt ben.

Diskutera detta med din läkare, innan du påbörjar behandling, särskilt om:

- du vet att du redan har en ökad risk för trombos
- du eller någon annan i din närmaste familj någon gång har haft en trombos

- du är kraftigt överviktig.

Flerbörd och missbildningar

Det finns en ökad risk för att få tvillingar eller t o m fler än två barn även när endast ett embryo överförs till livmodern. Flerbördsgraviditeter innebär en ökad hälsorisk för både mamman och hennes barn. Flerbördsgraviditeter och specifika egenskaper hos par med fertilitetsproblem (t ex en kvinnas ålder, vissa spermieproblem, genetisk bakgrund hos båda föräldrarna) kan också vara förknippat med en ökad risk för missbildningar.

Graviditetskomplikationer

Om behandling med Elonva resulterar i graviditet finns en ökad risk för graviditet utanför livmodern (utomkvedshavandeskap). Därför ska din läkare genomföra en tidig ultraljudsundersökning för att utesluta risken för graviditet utanför livmodern.

Tumörer i äggstockarna och andra delar av reproduktionssystemet

Det har rapporterats om tumörer i äggstockarna och andra delar av reproduktionssystemet hos kvinnor som genomgått infertilitetsbehandling. Det är inte känt om behandling med fertilitetsläkemedel ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Andra medicinska tillstånd

Innan du börjar använda detta läkemedel, tala även om för din läkare om du:

- har njursjukdom
- har okontrollerad hypofys eller hypotalamusproblem
- har en underaktiv sköldkörtel (hypotyreos)
- har binjurar som inte fungerar som de ska (binjurebarkinsufficiens)
- har hög prolaktinnivå i blodet (hyperprolaktinemi)
- har något annat medicinskt tillstånd (t ex diabetes, hjärtsjukdom eller någon annan långtidssjukdom)
- har blivit tillsagd av en läkare att en graviditet skulle vara farlig för dig.

Andra läkemedel och Elonva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Om du gör ett graviditetstest under din infertilitetsbehandling med Elonva kan testet felaktigt visa att du är gravid. Din läkare kommer att ge dig råd om när du kan börja utföra graviditetstester. Om ett graviditetstest visar positivt, kontakta din läkare.

Graviditet och amning

Du ska inte använda Elonva om du redan är gravid eller om du tror att du kan vara gravid eller om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Elonva kan ge yrsel. Om du känner dig yr ska du inte köra bil eller använda maskiner.

Elonva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektion, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Elonva

Använd alltid Elonva enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Elonva används hos kvinnor som genomgår infertilitetsbehandling såsom *in vitro*-fertilisering (IVF). Under behandlingen används Elonva i kombination med ett läkemedel (en så kallad GnRH-antagonist) som förhindrar för tidig ägglossning från dina äggstockar. Behandling med GnRH-antagonisten påbörjas vanligtvis 5-6 dagar efter injektionen med Elonva.

Behandling med Elonva i kombination med en GnRH-agonist (ett annat läkemedel som används för att förhindra för tidig ägglossning från dina äggstockar) rekommenderas inte.

Dosering

Vid behandling av kvinnor i fertil ålder är dosen av Elonva baserad på vikt och ålder.

- En engångsdos på 100 mikrogram rekommenderas till kvinnor som väger 60 kg eller mindre och som är 36 år eller yngre.
- En engångsdos på 150 mikrogram rekommenderas till kvinnor:
 - som väger mer än 60 kg, oavsett ålder.
 - som väger 50 kg eller mer och som är äldre än 36 år.

Studier är inte gjorda för kvinnor som är äldre än 36 år och som väger mindre än 50 kg.

		Kroppsvikt		
		Mindre än 50 kg	50 – 60 kg	Mer än 60 kg
Ålder	36 år eller yngre	100 mikrogram	100 mikrogram	150 mikrogram
	Äldre än 36 år	Ej studerade	150 mikrogram	150 mikrogram

Under de första sju dagarna efter att Elonva injicerats ska inget (rekombinant) follikelstimulerande hormon ((rec)FSH) användas. Sju dagar efter att Elonva injicerats kan din läkare besluta att fortsätta din stimulationscykel med ett annat gonadotropin, såsom (rec)FSH. Denna behandling kan fortsätta under några dagar tills det finns tillräckligt många folliklar av lagom storlek. Det kan kontrolleras genom en ultraljudsundersökning. Behandling med (rec)FSH avslutas då och slutlig äggmognad induceras genom att man ger hCG (humant koriongonadotropin). Äggen plockas ut från äggstockarna 34-36 timmar senare.

Hur Elonva ges

Behandling med Elonva ska övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsproblem. Elonva ska injiceras under huden (subkutant) i ett hudveck (som du nyper mellan din tumme och ditt pekfinger), helst strax under naveln. Injektionen kan ges av sjukvårdspersonal (t ex en sjuksköterska), din partner eller dig själv, om noggranna instruktioner har erhållits av din läkare. Använd alltid Elonva exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. En steg för steg-”användarinstruktion” finns i slutet av denna bipacksedel.

Injicera inte Elonva i en muskel.

Elonva tillhandahålls i förfyllda sprutor som har ett automatiskt säkerhetssystem för att hjälpa till att förhindra nålsticksskador efter användning.

Om du använt för stor mängd av Elonva eller (rec)FSH

Om du tror att du har använt för stor mängd Elonva eller (rec)FSH, kontakta läkare omedelbart.

Om du har glömt att använda Elonva

Om du har glömt att injicera Elonva på den dag du skulle ha gjort det, kontakta läkare omedelbart.

Injicera inte Elonva utan att tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

En möjlig komplikation av behandling med gonadotropiner, såsom Elonva, är oavsiktlig överstimulering av äggstockarna. Risken att få denna komplikation kan minskas genom noggrann övervakning av antalet folliklar som mognar. Din läkare kommer att göra ultraljudsundersökningar av dina äggstockar för att noggrant övervaka antalet folliklar som mognar. Din läkare kan också komma att kontrollera hormonnivåerna i blodet. De första symtomen på överstimulering av äggstockarna kan märkas som smärtor i magen (buken), illamående eller diarré. Ovariell överstimulering kan utvecklas till ett medicinskt tillstånd som kallas ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) som kan vara ett allvarligt medicinskt problem. I allvarligare fall kan det leda till förstoring av äggstockarna, ansamling av vätska i buken och/eller bröstkorgen (som kan leda till plötslig viktökning p g a vätskeansamling) eller proppar i blodkärlen.

Kontakta läkare omedelbart om du har smärta i magen (buken) eller några av de andra symtomen på ovariell hyperstimulering, även om de uppträder några dagar efter att injektionen gavs.

Risken att drabbas av en biverkning beskrivs enligt följande kategorier:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 kvinnor)

- Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)
- Bäckensmärta
- Illamående
- Huvudvärk
- Bäcknobehag
- Ömhet i bröstet
- Trötthet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 kvinnor)

- Vridning av en äggstock (ovarietorsion)
- Förhöjda leverenzymmer
- Missfall
- Smärta efter utplockning av ägg
- Smärta vid behandlingen
- För tidig ägglossning
- Utspänd buk
- Kräkningar
- Diarré
- Förstoppning
- Ryggsmärta
- Smärta i bröstet
- Blåmärke eller smärta vid injektionsstället
- Irritabilitet
- Humörsvängningar
- Yrsel
- Värmevallningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Allergiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner, både lokala och allmänna, inklusive utslag).

Graviditet utanför livmodern (utomkvedshavandeskap) och flerbördsgraviteter har också rapporterats. Dessa biverkningar anses inte vara relaterade till användningen av Elonva, utan till assisterad reproduktionsteknologi (ART) eller efterföljande graviditet.

I sällsynta fall har behandling med Elonva, som behandling med andra gonadotropiner, förknippats med att blodproppar (tromboser) som bildats i ett blodkärl lossnat och förflyttats i blodomloppet så att de täpper till ett annat blodkärl (tromboemboli).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Elonva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP” (utgångsdatum) och på kartongen efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaring på apotek

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvaring hos patient

Det finns två alternativ:

1. Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.
2. Förvara vid eller under 25°C under maximalt en månads tid. Anteckna när du börjar förvara produkten utanför kylskåp och använd den inom en månad från det datumet.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte Elonva

- om den har förvarats utanför kylskåp i mer än en månad.
- om den har förvarats utanför kylskåp vid en temperatur över 25°C.
- om du märker att lösningen inte är klar/genomskinlig.
- om du märker att sprutan eller nålen är trasig.

En tom eller oanvänd spruta ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är korifollitropin alfa. Varje Elonva 100 mikrogram injektionsvätska, lösning förfylld spruta innehåller 100 mikrogram i 0,5 milliliter (ml) injektionsvätska, lösning. Varje Elonva 150 mikrogram injektionsvätska, lösning förfylld spruta innehåller 150 mikrogram i 0,5 milliliter (ml) injektionsvätska, lösning.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, sackaros, polysorbat 20, metionin och vatten för injektionsvätskor. pH-värdet kan ha justerats med natriumhydroxid och/eller saltsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Elonva är en klar och färglös vattenhaltig injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i en förfylld spruta med ett automatiskt säkerhetssystem som förhindrar nålsticksskador efter användning. Sprutan är förpackad tillsammans med en steril injektionsnål. Varje spruta innehåller 0,5 ml lösning. Den förfyllda sprutan finns i förpackningar om en spruta.

Elonva tillhandahålls i två styrkor: 100 mikrogram och 150 mikrogram injektionsvätska, lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
inform_pt@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

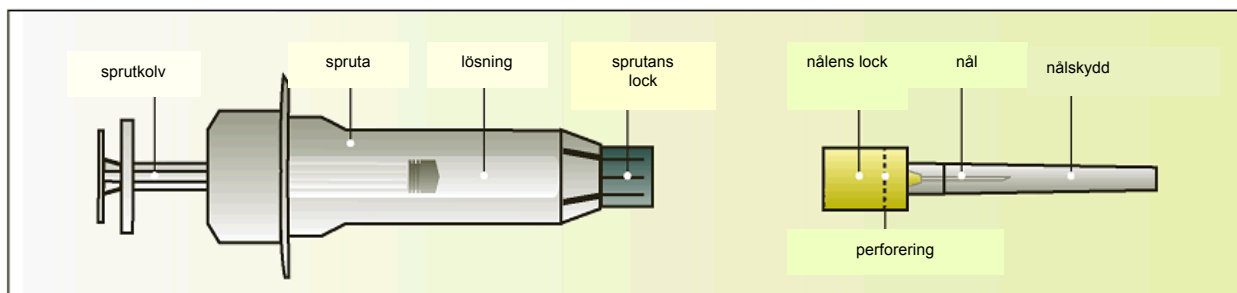
Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

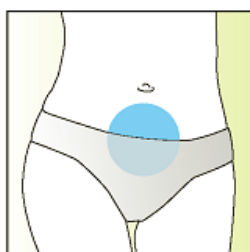
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Användarinstruktioner

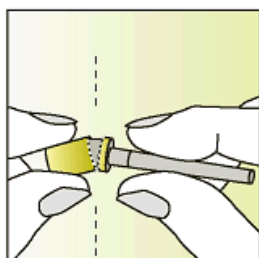
Elonva, sprutans och nålens delar



Förbered injektionen



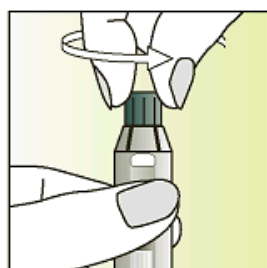
1.
 - Tvätta dina händer med tvål och vatten samt torka dem innan du använder Elonva.
 - Torka injektionsstället (området strax under din navel) med ett desinfektionsmedel (t ex alkohol) för att ta bort bakterier på huden.
 - Tvätta ungefär 5 cm runt den punkt där nålen kommer att föras in och låt desinfektionsmedlet torka i minst en minut innan du fortsätter.



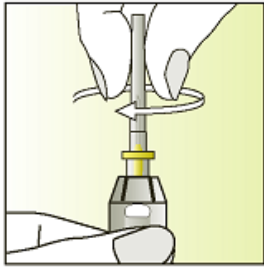
2.
 - Medan du väntar på att desinfektionsmedlet torkar, bryt perforeringen och dra av nålens lock.
 - Låt nålsskyddet sitta kvar på nålen.
 - Placera nålsskyddet (med nålen i) på en ren och torr yta medan du förbereder sprutan.



3.
 - Håll sprutan så att det grå locket pekar uppåt.
 - Knacka försiktigt på sprutan med ett finger så att luftbubblor kan röra sig uppåt.



4.
 - Fortsätt att hålla sprutan så den pekar uppåt.
 - Skruva av sprutans lock moturs.

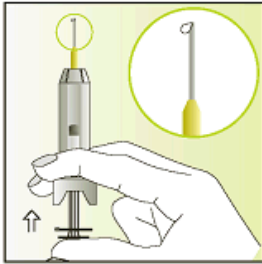


- 5.
- Fortsätt att hålla sprutan så den pekar uppåt.
 - Skruva på nålskyddet (med nålen i) medurs på sprutan.

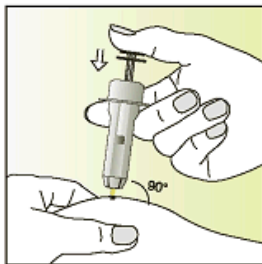


- 6.
- Fortsätt att hålla sprutan så den pekar uppåt.
 - Ta av nålskyddet rakt uppåt och släng det.
 - **VAR FÖRSIKTIG** med nålen.

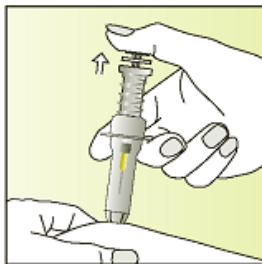
Injicera



- 7.
- Ta nu sprutan mellan pekfingeret och långfingeret och håll den så att den pekar uppåt.
 - Sätt tummen på sprutkolven.
 - Tryck försiktigt sprutkolven uppåt tills en liten droppe syns vid nålspetsen.



- 8.
- Nyp tag i ett hudveck med tummen och pekfingeret.
 - Stick in hela nålen med en vinkel på 90 grader i hudvecket.
 - **Tryck FÖRSIKTIGT** in sprutkolven tills det tar stopp och håll sprutkolven intryckt.
 - **RÄKNA TILL FEM** för att vara säker på att all lösning är injicerad.



- 9.
- Ta bort tummen från sprutkolven.
 - Nålen kommer att dras in automatiskt i sprutan där den låses fast permanent.