

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Elonva 100 mikrograma otopina za injekciju

Elonva 150 mikrograma otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Elonva 100 mikrograma otopina za injekciju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mikrograma korifolitropina alfa* u 0,5 ml otopine za injekciju.

Elonva 150 mikrograma otopina za injekciju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mikrograma korifolitropina alfa* u 0,5 ml otopine za injekciju.

*korifolitropin alfa je glikoprotein proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra i bezbojna vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Elonva je indicirana za kontroliranu stimulaciju jajnika u kombinaciji s antagonistom gonadotropin-oslobađajućeg hormona (engl. *Gonadotropin Releasing Hormone*, GnRH) radi poticanja razvoja višestrukih folikula u žena u sklopu postupka medicinski potpomognute oplodnje (engl. *Assisted Reproductive Technology*, ART).

Elonva je u kombinaciji s ljudskim korionskim gonadotropinom (engl. *human Chorionic Gonadotropin*, hCG) indicirana za liječenje hipogonadotropnog hipogonadizma u adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Elonva u indikaciji kontrolirane stimulacije jajnika mora se započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju problema plodnosti.

Liječenje lijekom Elonva u indikaciji hipogonadotropnog hipogonadizma mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju hipogonadotropnog hipogonadizma.

Doziranje

U liječenju žena reproduktivne dobi, doza lijeka Elonva određuje se na temelju tjelesne težine i dobi.

- Jedna doza od 100 mikrograma preporučuje se u žena tjelesne težine jednake ili manje od 60 kilograma i koje su u dobi od 36 godina ili mlađe.

- Jedna doza od 150 mikrograma preporučuje se u žena:
 - tjelesne težine veće od 60 kilograma, bez obzira na dob.
 - tjelesne težine 50 kilograma ili više, koje su starije od 36 godina.

Žene starije od 36 godina i tjelesne težine manje od 50 kilograma nisu bile ispitane.

		Tjelesna težina		
		Manje od 50 kg	50–60 kg	Više od 60 kg
Dob	36 godina ili mlađe	100 mikrograma	100 mikrograma	150 mikrograma
	Starije od 36 godina	Nisu ispitane	150 mikrograma	150 mikrograma

Preporučene doze lijeka Elonva ustanovljene su samo u ciklusu liječenja s antagonistom GnRH koji se primjenjivao od 5. ili 6. dana stimulacije nadalje (vidjeti dijelove 4.1, 4.4, i 5.1).

1. dan stimulacije:

Lijek Elonva treba primijeniti kao jednokratnu supkutanu injekciju, najbolje u trbušnu stijenku, tijekom rane folikularne faze menstrualnog ciklusa.

5. ili 6. dan stimulacije:

Liječenje antagonistom GnRH treba započeti 5. ili 6. dana stimulacije, ovisno o odgovoru jajnika, tj. o broju i veličini folikula koji se razvijaju. Istodobno određivanje razine estradiola u serumu također može biti korisno. Antagonist GnRH koristi se za sprječavanje prijevremenog naglog porasta razine luteinizirajućeg hormona (LH).

8. dan stimulacije:

Sedam dana nakon injekcije lijeka Elonva 1. dana stimulacije, liječenje kontroliranom stimulacijom jajnika može se nastaviti svakodnevnim injekcijama (rekombinantnog) folikulostimulirajućeg hormona [(rek)FSH], sve dok se ne postigne kriterij za poticanje konačnog sazrijevanja oocita (3 folikula ≥ 17 mm). Dnevna doza (rek)FSH-a može ovisiti o odgovoru jajnika. U bolesnica u kojih je odgovor normalan, preporučuje se dnevna doza od 150 IU (rek)FSH-a. Ovisno o odgovoru jajnika, primjena (rek)FSH-a može se izostaviti na dan kada se primjenjuje ljudski korionski gonadotropin (hCG). Općenito se adekvatni razvoj folikula u prosjeku postiže do devetog dana liječenja (raspon od 6. do 18. dana).

Čim se primijete tri folikula ≥ 17 mm, istog ili sljedećeg dana primjenjuje se jednokratna injekcija od 5000 do 10 000 IU hCG-a kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje oocita. U slučaju prekomjernog odgovora jajnika, pogledajte preporuke u dijelu 4.4 kako bi se smanjio rizik za razvoj sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS).

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Budući da brzina eliminacije korifolitropina alfa u bolesnika s insuficijencijom bubrega može biti smanjena, ne preporučuje se primjena lijeka Elonva u toj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Iako nisu dostupni podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre, ne očekuje se da bi oštećenje funkcije jetre utjecalo na eliminaciju korifolitropina alfa (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

U liječenju adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina) s hipogonadotropnim hipogonadizmom doza lijeka Elonva određuje se na temelju tjelesne težine.

Za adolescentne dječake tjelesne težine ≤ 60 kg

100 mikrograma lijeka Elonva jedanput svaka dva tjedna tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi istodobna primjena lijeka Elonva (jedanput svaka 2 tjedna) i hCG-a. U bolesnika koji liječenje započnu dozom od 100 mikrograma, potrebno je razmotriti povećanje doze ako im se tijekom liječenja tjelesna težina poveća na više od 60 kg.

Za adolescentne dječake tjelesne težine veće od 60 kg

150 mikrograma lijeka Elonva jedanput svaka dva tjedna tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi istodobna primjena lijeka Elonva (jedanput svaka 2 tjedna) i hCG-a.

Liječenje u kombinaciji s hCG-om koji se primjenjuje dvaput tjedno (500 - 5000 IU po dozi) možda će morati trajati 52 tjedna ili dulje kako bi se postiglo sazrijevanje gonada primjereno za odraslu dob.

Nema podataka koji podupiru sigurnost i djelotvornost liječenja duljeg od 52 tjedna i/ili nakon 17. godine života.

Način primjene

U žena

Supkutanu injekciju lijeka Elonva može primijeniti sama žena ili njezin partner ako im je liječnik dao odgovarajuće upute. Samo dobro motivirane, adekvatno podučene žene koje mogu dobiti savjet stručnjaka smiju same primjenjivati lijek Elonva.

Pedijatrijska populacija

U adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina)

Supkutanu injekciju u trbušnu stijenku mogu primijeniti bolesnik ili njegovatelj, pod uvjetom da su prošli odgovarajuću obuku. Elonva se primjenjuje jedanput svaka dva tjedna, i to ujutro na iste dane u tjednu, u kombinaciji s hCG-om koji se primjenjuje dvaput tjedno (500 - 5000 IU po dozi).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Tumori jajnika, dojke, maternice, hipofize ili hipotalamusa.
- Abnormalno (nemenstrualno) vaginalno krvarenje bez poznatog/dijagnosticiranog uzroka.
- Primarno zatajenje jajnika.
- Ciste na jajniku ili povećani jajnici.
- Fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom.
- Malformacije spolnih organa nespojive s trudnoćom.
- Faktori rizika za OHSS:
 - Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) u anamnezi.
 - Prethodni ciklus kontrolirane stimulacije jajnika koji je rezultirao s više od 30 folikula promjera ≥ 11 mm, mjereno na ultrazvučnom pregledu.
 - Bazalni broj antralnih folikula >20 .
 - Sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovarian syndrome*, PCOS).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Procjena neplodnosti prije početka liječenja

Prije početka liječenja, potrebno je adekvatno procijeniti neplodnost para. Osobito treba u žena provjeriti moguće postojanje hipotireoze, adrenokortikalne insuficijencije, hiperprolaktinemije te

tumora hipofize ili hipotalamusa te uvesti odgovarajuće liječenje. Prije početka liječenja lijekom Elonva također treba procijeniti zdravstvena stanja koja su kontraindikacija za trudnoću.

Doziranje tijekom stimulacijskog ciklusa

Elonva je namijenjena samo za jednokratnu supkutanu injekciju. Ne smiju se davati dodatne injekcije lijeka Elonva unutar istog ciklusa liječenja (također vidjeti dio 4.2).

Nakon primjene lijeka Elonva, prije 8. dana stimulacije ne smije se dodatno primijeniti nikakav lijek koji sadrži FSH (također vidjeti dio 4.2).

Insuficijencija bubrega

U bolesnika s blagom, umjerenom ili teškom insuficijencijom bubrega može biti smanjena brzina eliminacije korifolitropina alfa (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Stoga se u tih bolesnika ne preporučuje primjena lijeka Elonva.

Ne preporučuje se uz protokol s agonistom GnRH u žena u postupku medicinski potpomognute oplodnje.

Postoje ograničeni podaci o primjeni lijeka Elonva u kombinaciji s agonistom GnRH. Rezultati malog nekontroliranog ispitivanja ukazuju na jači odgovor jajnika nego u kombinaciji s antagonistom GnRH. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Elonva u kombinaciji s agonistom GnRH (vidjeti dio 4.2).

Ne preporučuje se u adolescentnih dječaka prethodno liječenih GnRH-om, gonadotropinima ili testosteronom.

Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika prethodno liječenih GnRH-om, gonadotropinima (npr. hCG, FSH) i androgenima (npr. testosteron itd.), osim u svrhe dijagnostičkog testiranja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Sindrom hiperstimulacije jajnika je medicinski događaj različit od nekomplikiranog povećanja jajnika. Klinički znakovi i simptomi blagog do umjerenog OHSS-a su bol u abdomenu, mučnina, proljev, blago do umjereno povećanje jajnika i ciste na jajniku. Teški OHSS može ugrožavati život. Klinički znakovi i simptomi teškog OHSS-a su velike ciste na jajniku, akutna bol u abdomenu, ascites, pleuralni izljev, hidrotoraks, dispneja, oligurija, hematološki poremećaji i porast tjelesne težine. U rijetkim slučajevima mogu nastupiti venska ili arterijska tromboembolija povezana s OHSS-om. Također su prijavljene prolazne abnormalnosti jetrenih proba povezane s OHSS-om, koje ukazuju na poremećaj funkcije jetre, uz morfološke promjene na biopsiji jetre ili bez njih.

OHSS može biti uzrokovan primjenom hCG-a kao i trudnoćom (endogeni hCG). Rani OHSS obično se javlja unutar 10 dana od primjene hCG-a te može biti povezan s prekomjernim odgovorom jajnika na stimulaciju gonadotropinima. Kasni OHSS javlja se više od 10 dana nakon primjene hCG-a, kao posljedica hormonskih promjena tijekom trudnoće. Zbog rizika od razvoja OHSS-a, bolesnice treba pratiti najmanje dva tjedna nakon primjene hCG-a.

Žene s poznatim faktorima rizika za pojačan odgovor jajnika mogu biti posebno sklone razvoju OHSS-a nakon liječenja lijekom Elonva. Preporučuje se pažljivo nadzirati žene koje imaju prvi ciklus stimulacije jajnika i za koje su tek djelomično poznati faktori rizika zbog ranih znakova i simptoma OHSS-a.

Potrebno je slijediti trenutačnu kliničku praksu za smanjenje rizika OHSS-a tijekom postupka potpomognute oplodnje (engl. *Assisted Reproductive Technology*, ART). Kako bi se smanjio rizik od OHSS-a, važno je pridržavati se preporučene doze i ciklusa liječenja lijekom Elonva te pažljivo pratiti odgovor jajnika. Kako bi se pratio rizik od OHSS-a, prije početka liječenja i u redovitim intervalima tijekom liječenja treba ultrazvučno provjeravati razvoj folikula, pri čemu istodobno određivanje razine

estradiola u serumu također može biti korisno. U postupku medicinski potpomognute oplodnje sa 18 ili više folikula promjera 11 mm ili većeg, rizik od OHSS-a je povećan.

Ako se razvije OHSS, potrebno je primijeniti i pridržavati se standardnog i odgovarajućeg liječenja OHSS-a.

Torzija jajnika

Nakon liječenja gonadotropinima, uključujući Elonvu, prijavljena je torzija jajnika. Torzija jajnika može biti povezana s drugim stanjima, kao što su OHSS, trudnoća, prethodni abdominalni kirurški zahvat, torzija jajnika u anamnezi te prethodne ili sadašnje ciste jajnika. Oštećenje jajnika zbog smanjene opskrbe krvlju može se ograničiti ranom dijagnozom i hitnim uklanjanjem torzije.

Višeplodna trudnoća

Višeploidne trudnoće i porodi zabilježeni su kod svih oblika liječenja gonadotropinima, uključujući lijek Elonvu. Prije početka liječenja žene i njihove partnere treba upozoriti na potencijalne rizike za majku (trudnoća i komplikacije pri porodu) i novorođenče (mala porođajna težina). Kod žena u postupku medicinski potpomognute oplodnje rizik od višeplođnih trudnoća većinom je vezan uz broj transferiranih embrija.

Ektopična trudnoća

Neplodne žene u postupku potpomognute oplodnje imaju povećanu incidenciju ektopičnih trudnoća. Stoga je važno rano ultrazvučno potvrditi da se radi o materničnoj trudnoći i isključiti moguću izvanmaterničnu trudnoću.

Kongenitalne malformacije

Incidencija kongenitalnih malformacija nakon postupka potpomognute oplodnje može biti nešto veća nego nakon spontanog začeća. Smatra se da su razlog tome razlike u osobinama roditelja (npr. dob majke, osobine sperme) kao i veća incidencija višeplođnih trudnoća.

Novotvorine jajnika i drugih organa reproduktivnog sustava

U žena koje su više puta uzimale lijekove radi liječenja neplodnosti, prijavljene su benigne i maligne novotvorine na jajnicima i drugim spolnim organima. Nije utvrđeno povećava li liječenje gonadotropinima rizik za razvoj tih tumora u neplodnih žena.

Krvožilne komplikacije

Tromboembolijski događaji, bilo povezani s OHSS-om, bilo zasebni, prijavljeni su nakon liječenja gonadotropinima, uključujući lijek Elonvu. Intravaskularna tromboza, koja može nastati u venama ili arterijama, može dovesti do smanjenog dotoka krvi u vitalne organe ili ekstremitete. U žena s opće poznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, poput pozitivne osobne ili obiteljske anamneze, jake pretilosti ili trombofilije, liječenje gonadotropinima može dodatno povećati ovaj rizik. U tih žena treba procijeniti korist u odnosu na rizike primjene gonadotropina. Međutim, treba znati da i sama trudnoća donosi povećan rizik od tromboze.

Pedijatrijska populacija

Povećana razina endogenog FSH-a znak je primarnog zatajenja testisa. Takvi bolesnici ne odgovaraju na terapiju lijekovima Elonva/hCG.

Po završetku pubertetskog prijelaza uz liječenje lijekom Elonva u kombinaciji s hCG-om, bolesnicima s hipogonadotropnim hipogonadizmom potrebna je dugoročna terapija testosteronom radi održavanja

sekundarnih spolnih obilježja. Međutim, protokoli za daljnje potporno hormonsko liječenje nisu ispitivani.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Elonva s drugim lijekovima. Metaboličke interakcije s drugim lijekovima se ne očekuju jer korifolitopin alfa nije supstrat enzima citokroma P450.

Elonva može uzrokovati lažno pozitivne rezultate hCG testova za trudnoću ukoliko se test primjenjuje tijekom postupka medicinski potpomognute oplodnje za vrijeme faze stimulacije jajnika. To može biti posljedica križne reaktivnosti nekih hCG testova za trudnoću s peptidom na karboksilnom kraju beta podjedinice lijeka Elonva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U slučaju nehotične izloženosti lijeku Elonva tijekom trudnoće, klinički podaci su nedostadni da se isključi mogućnost neželjenog ishoda trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Elonva nije indicirana za primjenu u trudnoći.

Dojenje

Elonva nije indicirana za primjenu tijekom dojenja.

Plodnost

Elonva je indicirana za primjenu u liječenju neplodnosti u žena:

U žena se Elonva koristi za kontroliranu stimulaciju jajnika u kombinaciji s GnRH-om u sklopu postupka medicinski potpomognute oplodnje (vidjeti dio 4.1).

Elonva je indicirana za liječenje hipogonadotropnog hipogonadizma u adolescentnih dječaka:

U adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina), Elonva se koristi za liječenje hipogonadotropnog hipogonadizma u kombinaciji s hCG-om (vidjeti dio 4.1). Međutim, nije poznato utječe li ta terapija na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Elonva može uzrokovati omaglicu. Bolesnicima treba savjetovati da, ako osjete omaglicu, ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave za vrijeme liječenja lijekom Elonva prijavljene u kliničkim ispitivanjima u žena (N=2397) su nelagoda u zdjelici (6,0%), OHSS (4,3%, također vidjeti dio 4.4), glavobolja (4,0%), bol u zdjelici (2,9%), mučnina (2,3%), umor (1,5%) i osjetljivost dojki (1,3%).

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj tablici navedene su glavne nuspojave zabilježene u odraslih osoba liječenih lijekom Elonva u kliničkim ispitivanjima i praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja; vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	reakcije preosjetljivosti, lokalne i generalizirane, uključujući osip*
Psihijatrijski poremećaji	manje često	promjene raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	često manje često	glavobolja omaglica
Krvožilni poremećaji	manje često	navala vrućine
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	mučnina distenzija abdomena, povraćanje, proljev, konstipacija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	bol u leđima
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	manje često	spontani pobačaj
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često manje često	OHSS, bol u zdjelici, nelagoda u zdjelici, osjetljivost dojki torzija jajnika, bol u adneksama maternice, preuranjena ovulacija, bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često manje često	umor hematom na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, razdražljivost
Pretrage	manje često	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	bol pri postupku

*Nuspojave su identificirane praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Dodatno su bile prijavljene ektopična trudnoća i višepodna trudnoća, za koje se smatra da su povezane s medicinski potpomognutom oplodnjom ili posljedičnom trudnoćom.

U rijetkim slučajevima, kao i kod drugih gonadotropina, tromboembolija je povezana s liječenjem lijekom Elonva.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 14 ili više godina)

U sljedećoj su tablici navedene nuspojave lijeka Elonva prijavljene u kliničkom ispitivanju u adolescentnih dječaka (17 liječenih bolesnika), razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost ¹	Nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	često	povraćanje
Krvožilni poremećaji	često	navala vrućine
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	bol na mjestu injekcije

¹ Nuspojave prijavljene samo jedanput navedene su kao česte jer samo jedna prijava povećava učestalost na više od 1%.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U žena

Više od jedne injekcije lijeka Elonva unutar jednog ciklusa ili previsoke doze lijeka Elonva i/ili (rek)FSH mogu povećati rizik od OHSS-a (vidjeti OHSS u dijelu 4.4).

Pedijatrijska populacija

Učinci predoziranja lijekom Elonva u populaciji adolescentnih dječaka nisu poznati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i modulatori reproduktivnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA09.

Mehanizam djelovanja

Korifolitropin alfa dizajniran je kao kontinuirani stimulator folikula istog farmakodinamičkog profila kao i (rek)FSH, ali s izrazito produljenim trajanjem FSH aktivnosti. Dugotrajna FSH aktivnost postignuta je tako da se na β -lanac ljudskog FSH-a dodao peptid s karboksilnog kraja β -podjedinice ljudskog korionskog gonadotropina (hCG). Korifolitropin alfa ne pokazuje intrinzičnu LH/hCG aktivnost.

U žena

Budući da korifolitropin alfa može potaknuti i održati rast većeg broja folikula tijekom cijelog tjedna, jednokratna supkutana injekcija lijeka Elonva u preporučenoj dozi može zamijeniti prvih sedam injekcija bilo kojeg (rek)FSH-a koji se primjenjuje jednom dnevno u ciklusu kontrolirane stimulacije jajnika.

Pedijatrijska populacija adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina)

Održana FSH aktivnost kod primjene korifolitropina alfa stimulira nezrele Sertolijeve stanice u testisu na pokretanje razvoja gonada kako bi se podržala buduća spermatogeneza. FSH u kombinaciji s hCG-om pokreće pubertet tako što stimulira funkciju Leydigovih stanica i povećava proizvodnju testosterona sve dok testisi ne dosegnu volumen karakterističan za odraslu dob.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U tri randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja, liječenje jednom supkutanom injekcijom lijeka Elonva u dozi od 100 mikrograma (ispitivanje ENSURE) ili 150 mikrograma (ispitivanja ENGAGE i PURSUE) tijekom prvih sedam dana kontrolirane stimulacije jajnika bilo je uspoređeno s liječenjem dnevnim dozom rekFSH od 150, 200, odnosno 300 IU. Supresija hipofize pomoću antagonista GnRH (injekcija ganireliksacetata u dnevnoj dozi od 0,25 mg) primijenila se u svakom od ova tri klinička ispitivanja.

U ispitivanju ENSURE, 396 zdravih žena s normalnom ovulacijom u dobi od 18 do 36 godina i tjelesne težine od 60 kg ili manje bilo je liječeno tijekom jednog ciklusa dozom od 100 mikrograma lijeka Elonva uz supresiju hipofize antagonistom GnRH u sklopu ART programa. Primarni ishod djelotvornosti bio je broj dobivenih oocita. Medijan ukupnog trajanja stimulacije iznosio je 9 dana u obje skupine, što pokazuje da su bila potrebna dva dana primjene rekFSH da bi se završila stimulacija jajnika od 8. dana stimulacije nadalje (u ovom ispitivanju rekFSH je primijenjen na dan hCG-a).

U ispitivanju ENGAGE, 1506 zdravih žena s normalnom ovulacijom u dobi od 18 do 36 godina i tjelesne težine veće od 60 kg, ali manje ili jednake 90 kg bilo je liječeno tijekom jednog ciklusa dozom od 150 mikrograma lijeka Elonva uz supresiju hipofize antagonistom GnRH u sklopu ART programa. Koprimarni ishodi djelotvornosti bili su stopa trudnoće u tijeku i broj dobivenih oocita. Medijan ukupnog trajanja stimulacije iznosio je 9 dana u obje skupine, što pokazuje da su bila potrebna dva dana primjene rekFSH da bi se završila stimulacija jajnika od 8. dana stimulacije nadalje (u ovom ispitivanju rekFSH je primijenjen na dan hCG-a).

U ispitivanju PURSUE, 1390 zdravih žena s normalnom ovulacijom u dobi od 35 do 42 godina i tjelesne težine od 50 kg ili veće bilo je liječeno tijekom jednog ciklusa dozom od 150 mikrograma lijeka Elonva uz supresiju hipofize antagonistom GnRH u sklopu ART programa. Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa vijabilnih trudnoća. Broj dobivenih oocita bio je ključni sekundarni ishod djelotvornosti. Medijan ukupnog trajanja stimulacije bio je 9 dana u obje skupine, što pokazuje da je bio potreban jedan dan primjene rekFSH da se završi stimulacija jajnika od 8. dana stimulacije nadalje (u ovom ispitivanju rekFSH nije primijenjen na dan hCG-a).

Broj dobivenih oocita

U sva tri ispitivanja, liječenje jednom injekcijom lijeka Elonva u dozi od 100 ili 150 mikrograma tijekom prvih sedam dana kontrolirane stimulacije jajnika rezultiralo je većim brojem dobivenih oocita u usporedbi s dnevnim dozom rekFSH. Međutim, razlike su se nalazile unutar unaprijed definiranih granica ekvivalencije (ENGAGE i ENSURE) ili neinferiornosti (PURSUE). Vidjeti tablicu 1 niže.

Tablica 1: Srednja vrijednost broja oocita dobivenih u ispitivanjima ENSURE, ENGAGE i PURSUE
Populacija planirana za liječenje (ITT)

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

Trudnoća iz stimuliranih ciklusa gdje embriji nisu bili smrznuti u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE

U ispitivanju ENGAGE, neinferiornost je bila dokazana stopama trudnoća u tijeku za lijek Elonva u odnosu na rekFSH, gdje je stopa trudnoća u tijeku definirana kao prisutnost najmanje jednog fetusa s radom srca procijenjenim najmanje 10 tjedana nakon prijenosa embrija.

U ispitivanju PURSUE, neinferiornost je bila dokazana stopom vijabilnih trudnoća za lijek Elonva u odnosu na rekFSH, gdje je stopa vijabilnih trudnoća definirana kao postotak ispitanica s najmanje jednim fetusom s radom srca procijenjenim 5 do 6 tjedana nakon prijenosa embrija.

Rezultati trudnoće iz stimuliranih ciklusa gdje embriji nisu bili smrznuti u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE prikazani su u tablici 2 niže.

Tablica 2: Rezultati trudnoće iz stimuliranih ciklusa gdje embriji nisu bili smrznuti u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE
Populacija planirana za liječenje (ITT)

Parametar	Stimulirani ciklusi gdje embriji nisu bili smrznuti u ispitivanju ENGAGE [†] (u dobi od 18 do 36 godina) (tjelesna težina veća od 60 kg i manja ili jednaka 90 kg)			Stimulirani ciklusi gdje embriji nisu bili smrznuti u ispitivanju PURSUE [‡] (u dobi od 35 do 42 godine) (tjelesna težina veća ili jednaka 50 kg)		
	Elonva 150 µg	rekFSH 200 IU	Razlika [95% CI]	Elonva 150 µg	rekFSH 300 IU	Razlika [95% CI]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Stopa vijabilnih trudnoća	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3; 1,4]
Stopa trudnoća u tijeku	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1; 2,3]
Stopa živorođenih*	35,6%	34,4%	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3%	23,4%	-2,3 [-6,5; 1,9]

[†]Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanju ENGAGE bila je stopa trudnoća u tijeku (procijenjeno najmanje 10 tjedana nakon prijenosa embrija).

[‡]Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanju PURSUE bila je stopa vijabilnih trudnoća definirana kao postotak ispitanica s najmanje jednim fetusom s radom srca procijenjenim 5 do 6 tjedana nakon prijenosa embrija.

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

U ovim kliničkim ispitivanjima, sigurnosni profil jedne injekcije lijeka Elonva bio je usporediv s dnevnim injekcijama rekFSH-a.

Trudnoća iz ciklusa s odmrznutim embrijima (engl. Frozen-Thawed Embryo Transfer, FTET) u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE

U ispitivanje praćenja FTET-a za ENGAGE bile su uključene žene kojima je odmrznut barem jedan embrij za transfer sve do najmanje jednu godinu nakon krioprezervacije. Srednja vrijednost broja embrija transferiranih u FTET ciklusima u ispitivanju ENGAGE iznosila je 1,7 u obje liječene skupine.

U ispitivanje praćenja FTET-a za PURSUE bile su uključene žene kojima je odmrznut barem jedan embrij za transfer unutar dvije godine od datuma zadnje krioprezervacije za ovo ispitivanje. Srednja vrijednost broja embrija transferiranih u FTET ciklusima u ispitivanju PURSUE iznosila je 2,4 u obje

liječene skupine. Ovo je ispitivanje dalo i podatke o sigurnosti primjene lijeka za dojenčad rođenu nakon transfera krioprezerviranih embrija.

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

**Tablica 3: Rezultati trudnoće iz FTET ciklusa u ispitivanjima ENGAGE i PURSUE
Populacija planirana za liječenje (ITT)**

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

n = broj ispitanica s događajem; N = ukupni broj ispitanica

^a po embriotransferu.

Kongenitalne malformacije prijavljene u dojenčadi rođene nakon ciklusa s odmrznutim embrijima (FTET)

Nakon primjene lijeka Elonva, 61 dojenče rođeno je nakon ciklusa s odmrznutim embrijima u praćenju ispitivanja PURSUE, dok je ukupno 607 dojenčadi rođeno nakon ciklusa medicinski potpomognute oplodnje s embrijima koji nisu bili smrznuti u ispitivanjima ENSURE, ENGAGE i PURSUE. Stope kongenitalnih malformacija (kombinirane značajne i manje značajne) prijavljene za dojenčad rođenu nakon FTET ciklusa u praćenju ispitivanja PURSUE (16,4 %) bile su slične onima ukupno prijavljenima za dojenčad rođenu nakon stimuliranih ciklusa medicinski potpomognute oplodnje gdje embriji nisu bili smrznuti u ispitivanjima ENSURE, ENGAGE i PURSUE (16,8%).

Imunogenost

Od 2511 žena liječenih lijekom Elonva u kojih se procijenilo stvaranje protutijela nakon liječenja, u njih četiri (0,16%) dokazano je stvaranje protutijela, uključujući tri koje su bile izložene lijeku Elonva jedanput i jednu koja je bila izložena lijeku Elonva dvaput. U svakom slučaju, ta protutijela nisu bila neutralizirajuća i nisu ometala odgovor na stimulaciju ili normalne fiziološke odgovore osi hipotalamus-hipofiza-jajnici. Dvije od tih četiri žena zatrudnjele su tijekom istog ciklusa liječenja u kojem su otkrivena protutijela, što ukazuje na to da prisutnost ne-neutralizirajućih protutijela nakon stimulacije lijekom Elonva nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Da bi se ocijenilo liječenje lijekom Elonva u kombinaciji s hCG-om za indukciju i/ili ponovnu uspostavu puberteta te indukciju i/ili obnovu spermatogeneze, provedeno je otvoreno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti sa samo jednom skupinom, koje je obuhvatilo 17 adolescentnih dječaka u dobi od 14 ili više godina s hipogonadotropnim hipogonadizmom. Da bi se postigao obrazac lučenja gonadotropina poput onoga u normalnom pubertetu, ispitivanje je uključivalo razdoblje uvodnog liječenja lijekom Elonva umjesto hCG-om u adolescenata s hipogonadotropnim hipogonadizmom, stimuliranjem receptora za FSH na Sertolijevim stanicama korifolitropinom alfa prije stimulacije

receptora za LH na Leydigovim stanicama hCG-om. U ispitivanje nisu bili uključeni dječaci koji su prethodno primali GnRH, gonadotropine ili testosteron. Elonva se primjenjivala jedanput svaka 2 tjedna tijekom 64 tjedna, i to najprije u monoterapiji tijekom prvih 12 tjedana (razdoblje uvodnog liječenja), a nakon toga u kombinaciji s hCG-om tijekom 52 tjedna (razdoblje kombiniranog liječenja) pri čemu se hCG primjenjivao dvaput tjedno (500 – 5000 IU po dozi).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je povećanje volumena testisa, koji se utvrđivalo kao zbroj volumena lijevog i desnog testisa izmjerenih ultrazvukom. Tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja, u 64. tjednu zabilježeno je povećanje volumena testisa s geometrijske srednje vrijednosti od 1,4 ml na 12,9 ml, što je srednja vrijednost povećanja za 9,43 puta (95% CI: 7,44; 11,97). Primarna mjera ishoda za sigurnost pokazala je da se korifolitropin alfa u načelu dobro podnosio te da nije bilo slučajeva potvrđenih protutijela na korifolitropin alfa kao ni neočekivanih vrijednosti ili promjena kliničkih laboratorijskih parametara ili vitalnih znakova (vidjeti i dio 4.8).

Dodatni nalazi opaženi u 64. tjednu, koji su uključivali povišene razine testosterona, povećanu brzinu rasta i progresiju puberteta (III., IV. i V. stupanj prema Tanneru), ukazivali su na dobar odgovor na liječenje hCG-om. Smanjenje razina anti-Müllerova hormona i povećanje razina inhibina B ukazivali su na početak spermatogeneze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri korifolitropina alfa bili su procijenjeni nakon supkutane primjene u žena podvrgnutih ciklusu liječenja kontroliranom stimulacijom jajnika.

Zbog dugog poluvijeka eliminacije, nakon primjene preporučene doze, serumska koncentracija korifolitropina alfa dovoljna je za održavanje rasta većeg broja folikula tijekom cijelog tjedna. To opravdava zamjenu prvih sedam dnevnih injekcija (rek)FSH-a jednom supkutanom injekcijom lijeka Elonva u kontroliranoj stimulaciji jajnika u cilju razvoja višestrukih folikula i trudnoće u sklopu postupka medicinski potpomognute oplodnje (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina je odrednica izloženosti korifolitropinu alfa. Izloženost korifolitropinu alfa nakon jedne supkutane injekcije traje 665 sati*ng/ml (AUC, 426-1037 sati*ng/ml¹) i slična je u žena tjelesne težine jednake ili manje od 60 kilograma nakon primjene 100 mikrograma korifolitropina alfa i u žena tjelesne težine veće od 60 kilograma nakon primjene 150 mikrograma korifolitropina alfa.

Apsorpcija

Nakon jedne supkutane injekcije lijeka Elonva, maksimalna serumska koncentracija korifolitropina alfa iznosi 4,24 ng/ml (2,49-7,21 ng/ml¹) i postiže se 44 sata (35-57 sati¹) nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost je 58% (48-70%¹).

Distribucija

Distribucija, metabolizam i eliminacija korifolitropina alfa vrlo su slični ostalim gonadotropinima poput FSH, hCG i LH. Nakon apsorpcije u krv, korifolitropin alfa većinom se distribuira u jajnike i bubrege. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9,2 l (6,5-13,1 l¹). Izloženost korifolitropinu alfa povećava se proporcionalno dozi, u rasponu od 60 mikrograma do 240 mikrograma.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije korifolitropina alfa iznosi 70 sati (59-82 sata¹), a klirens je 0,13 l/h (0,10-0,18 l/h¹). Eliminacija korifolitropina alfa pretežno se odvija putem bubrega, a brzina eliminacije

¹ Predviđeni raspon za 90% ispitanica.

može biti smanjena u bolesnika s insuficijencijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Jetreni metabolizam u manjoj mjeri pridonosi eliminaciji korifolitropina alfa.

Druge posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Iako nisu dostupni podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre, malo je vjerojatno da oštećenje funkcije jetre utječe na farmakokinetički profil korifolitropina alfa.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju koje je uključivalo adolescentne dječake u dobi od 14 do manje od 18 godina s hipogonadotropnim hipogonadizmom (n=17) koji su primali 100 mikrograma (tjelesna težina ≤ 60 kg) ili 150 mikrograma (tjelesna težina > 60 kg) lijeka Elonva jedanput svaka dva tjedna, srednja vrijednost najniže koncentracije lijeka Elonva u serumu (dva tjedna nakon primjene doze) iznosila je 591 ng/ml kod primjene lijeka Elonva u monoterapiji, odnosno 600 ng/ml kod primjene lijeka Elonva u kombinaciji s hCG-om (uz primjenu hCG-a dvaput tjedno). Koncentracije lijeka Elonva u serumu bile su usporedive u ispitanika koji su primali dozu lijeka Elonva od 100 mikrograma i onih koji su primali dozu od 150 mikrograma.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza i sigurnosne farmakologije.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima pokazala su da korifolitropin alfa ne utječe štetno na plodnost. U štakora i kunića, primjena korifolitropina alfa prije ili neposredno nakon parenja te za vrijeme ranog graviditeta imala je embriotoksičan učinak. U kunića je, kod primjene prije parenja, zabilježen teratogeni učinak. Smatra se da su i embriotoksičnost i teratogenost posljedica superovulacijskog stanja u kojem životinja ne može podržati broj embrija iznad svoje fiziološke granice. Značaj ovih nalaza za primjenu lijeka Elonva u kliničkoj praksi je ograničen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
saharoza
polisorbat 20
metionin
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).
Ne zamrzavati.

Radi lakše uporabe, bolnik može čuvati lijek na temperaturi do 25°C tijekom perioda koji nije dulji od 1 mjeseca.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Elonva je dostupna u napunjenoj *luerlock* štrcaljki od 1 ml (hidrolitičko staklo tipa I), zatvorenoj klipom od bromobutil elastomera i zatvaračem vrha. Štrcaljka je opremljena automatskim sigurnosnim sustavom koji sprječava ozljede iglom nakon uporabe, a pakirana je zajedno sa sterilnom iglom za injekciju. Jedna napunjena štrcaljka sadržava 0,5 ml otopine za injekciju.

Elonva je dostupna u pakiranju od 1 napunjene štrcaljke.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ne koristiti lijek Elonva ako otopina nije bistra.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. siječnja 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. kolovoza 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

DD mjesec GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

N.V. Organon
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Nizozemska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Elonva 100 mikrograma otopina za injekciju
korifolitropin alfa

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mikrograma korifolitropina alfa u 0,5 ml otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, saharoza, polisorbit 20, metionin, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Otopina za injekciju**

1 napunjena štrcaljka s automatskim sigurnosnim sustavom (koji sprječava ozljede iglom) i sterilnom iglom za injekciju. 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za potkožnu primjenu (s.c.)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJAČuvanje u ljekarni

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Čuvanje kod bolesnika

Dvije su mogućnosti:

1. Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
2. Čuvati na temperaturi do 25°C ne dulje od mjesec dana.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/09/609/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma>

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Elonva 100 mikrograma injekcija
korifolitropin alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Elonva 150 mikrograma otopina za injekciju
korifolitropin alfa

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mikrograma korifolitropina alfa u 0,5 ml otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, saharoza, polisorbit 20, metionin, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Otopina za injekciju**

1 napunjena štrcaljka s automatskim sigurnosnim sustavom (koji sprječava ozljede iglom) i sterilnom iglom za injekciju. 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za potkožnu primjenu (s.c.)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJAČuvanje u ljekarni

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Čuvanje kod bolesnika

Dvije su mogućnosti:

1. Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
2. Čuvati na temperaturi do 25°C ne dulje od mjesec dana.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/09/609/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma>

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Elonva 150 mikrograma injekcija
korifolitropin alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Elonva 100 mikrograma otopina za injekciju

Elonva 150 mikrograma otopina za injekciju

korifolitropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Elonva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počete primjenjivati lijek Elonva
3. Kako primjenjivati lijek Elonva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Elonva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Elonva i za što se koristi

Elonva sadrži djelatnu tvar korifolitropin alfa i pripada skupini lijekova koji se zovu gonadotropni hormoni. Gonadotropni hormoni imaju važnu ulogu u ljudskoj plodnosti i reprodukciji. Jedan od tih gonadotropnih hormona je hormon koji stimulira folikule (engl. *Follicle Stimulating Hormone*, FSH), koji je potreban u žena za rast i razvoj folikula (malih okruglih vrećica u jajnicima koje sadrže jajne stanice) te u adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina) za liječenje odgođenog puberteta zbog hipogonadotropnog hipogonadizma u kombinaciji s lijekom koji se zove ljudski korionski gonadotropin (engl. *human Chorionic Gonadotropin*, hCG).

U žena

Elonva se koristi kako bi se postigla trudnoća u žena koje se liječe od neplodnosti, na primjer izvantjelesnom oplodnjom (IVF). Izvantjelesna oplodnja uključuje sakupljanje jajnih stanica iz jajnika, oplodnju tih stanica u laboratoriju te prijenos embrija u maternicu nakon nekoliko dana. Kontroliranom stimulacijom jajnika Elonva uzrokuje istodobni rast i razvoj nekoliko folikula.

U adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina)

Elonva se koristi kako bi se potaknuli razvoj i funkcija testisa te započeo razvoj muških spolnih obilježja u adolescentnih dječaka s odgođenim pubertetom zbog hipogonadotropnog hipogonadizma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Elonva

Nemojte primjenjivati lijek Elonva:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na korifolitropin alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate tumor jajnika, dojke, maternice ili mozga (hipofize ili hipotalamusa),
- ako ste nedavno imali neočekivano vaginalno krvarenje, osim menstrualnog, a kojem uzrok nije ustanovljen,
- ako Vam jajnici ne funkcioniraju zbog bolesti koja se zove primarno zatajenje jajnika,
- ako imate ciste na jajniku ili povećane jajnike,
- ako imate malformacije spolnih organa koje onemogućavaju normalnu trudnoću,
- ako imate fibrome maternice koji onemogućavaju normalnu trudnoću,

- ako imate faktor rizika za sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS, ozbiljan zdravstveni problem koji može nastati kad su jajnici pretjerano stimulirani. Za dodatne informacije, pročitajte niže u tekstu.):
 - o imate sindrom policističnih jajnika (PCOS),
 - o nekada ste imali sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS),
 - o u prethodnom ciklusu kontrolirane stimulacije jajnika razvili ste više od 30 folikula veličine od 11 mm ili veće,
 - o imate bazalni broj antralnih folikula (broj malih folikula prisutnih u jajnicima na početku menstruacijskog ciklusa) veći od 20.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Elonva.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Liječenje gonadotropnim hormonima kakav je Elonva može uzrokovati sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS). To je ozbiljno zdravstveno stanje u kojem su jajnici pretjerano stimulirani pa folikuli narastu veći nego što je normalno. U rijetkim slučajevima, teški OHSS može biti opasan po život. Stoga je vrlo važno da budete pod strogim nadzorom Vašeg liječnika. Kako bi provjerio učinke liječenja, liječnik će Vam napraviti ultrazvučni pregled jajnika. Liječnik Vam također može provjeriti razine hormona u krvi (također pogledajte dio 4).

OHSS uzrokuje iznenadno nakupljanje tekućine u trbuhu i prsištu te može uzrokovati stvaranje krvnih ugrušaka. Odmah se obratite liječniku:

- ako imate jako oticanje i bol u području trbuha (abdomena),
- ako osjećate mučninu,
- ako povraćate,
- kod iznenadnog povećanja tjelesne težine zbog nakupljanja tekućine,
- ako imate proljev,
- ako manje mokrite,
- ako otežano dišete.

Lijek Elonva smijete koristiti samo jedanput unutar istog ciklusa liječenja, jer se inače može povećati vjerojatnost razvoja OHSS-a.

Prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek, obavijestite svog liječnika ako ste ikad imali sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS).

Torzija jajnika

Torzija jajnika znači uvrtnje jajnika. Uvrtnje jajnika može uzrokovati prekid krvotoka do jajnika.

Prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek, obavijestite svog liječnika ako ste:

- ikad imali sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS),
- trudni ili mislite da biste mogli biti trudni,
- ikad imali kirurški zahvat u trbuhu (abdomenu),
- ikad imali uvrtnje jajnika,
- imali ili imate ciste na jednom ili oba jajnika.

Krvni ugrušak (tromboza)

Liječenje gonadotropnim hormonima kakav je Elonva može (baš kao i trudnoća) povećati rizik za razvoj krvnog ugruška (tromboze). Tromboza je stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili.

Krvni ugrušci mogu uzrokovati ozbiljna zdravstvena stanja, kao što su:

- začepljenje žile u plućima (plućni embolus),
- moždani udar,
- srčani udar,
- tegobe s krvnim žilama (tromboflebitis),

- prekid krvotoka (duboka venska tromboza) koji može dovesti do gubitka ruke ili noge.

Molimo da o tome razgovarate s liječnikom prije početka liječenja, a osobito:

- ako znate da već imate povećan rizik za razvoj tromboze,
- ako ste Vi ili netko u Vašoj užoj obitelji ikad imali trombozu,
- ako ste vrlo pretili.

Višeploidne trudnoće ili urođeni nedostaci

Čak i ako se u maternicu prenese samo jedan embrij, postoji povećana vjerojatnost da dobijete blizance ili čak više od dvoje djece. Višeploidne trudnoće nose povećan zdravstveni rizik i za majku i za njenu novorođenčad. Višeploidne trudnoće i specifične osobine parova koji imaju problem neplodnosti (na primjer dob žene, određeni problemi sa spermom, genetska podloga oba roditelja) mogu također biti povezani s povećanim rizikom od urođenih nedostataka ploda.

Komplikacije u trudnoći

Ako liječenje lijekom Elonva rezultira trudnoćom, postoji povećana vjerojatnost izvanmaternične trudnoće (ektopične trudnoće). Stoga je važno da Vaš liječnik ranim ultrazvučnim pregledom isključi moguću izvanmaterničnu trudnoću.

Tumori jajnika i drugih organa spolnog sustava

Prijavljeni su tumori jajnika i drugih organa spolnog sustava u žena koje su se liječile od neplodnosti. Nije poznato povećava li liječenje lijekovima za plodnost rizik od tih tumora u neplodnih žena.

Druga zdravstvena stanja

Dodatno, prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek, obavijestite svog liječnika ako:

- imate bolest bubrega,
- imate tegobe s hipofizom ili hipotalamusom koje nisu kontrolirane,
- imate oslabljenu aktivnost štitne žlijezde (hipotireoza),
- imate nadbubrežne žlijezde koje ne rade ispravno (adrenokortikalna insuficijencija),
- imate visoke razine prolaktina u krvi (hiperprolaktinemija),
- imate neko drugo zdravstveno stanje (na primjer, šećernu bolest, srčanu bolest ili neku drugu dugotrajnu bolest),
- Vam je liječnik rekao da bi trudnoća za Vas bila opasna.

Drugi lijekovi i Elonva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ukoliko tijekom liječenja od neplodnosti lijekom Elonva napravite test na trudnoću, test Vam može lažno pokazati da ste trudni. Vaš liječnik će Vas savjetovati kada možete početi koristiti testove na trudnoću. U slučaju pozitivnog rezultata testa na trudnoću, javite se Vašem liječniku.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primijeniti lijek Elonva ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili ako dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Elonva može uzrokovati omaglicu. Ako osjetite omaglicu, nemojte voziti niti upravljati strojevima.

Elonva sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Elonva

Uvijek primijenite lijek Elonva točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U žena

Elonva se koristi u žena koje se liječe od neplodnosti primjerice postupkom izvantjelesne oplodnje (IVF). Tijekom tog liječenja Elonva se primjenjuje u kombinaciji s lijekom (takozvanim antagonistom GnRH-a) kako bi se spriječilo prerano oslobađanje jajne stanice iz jajnika. Liječenje antagonistom GnRH-a obično počinje 5 do 6 dana nakon injekcije lijeka Elonva.

Ne preporučuje se primjena lijeka Elonva u kombinaciji s agonistom GnRH-a (drugim lijekom koji sprječava prerano oslobađanje jajne stanice iz jajnika).

U adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina)

Elonva se u kombinaciji s lijekom koji se zove hCG koristi za liječenje odgođenog puberteta zbog hipogonadotropnog hipogonadizma. Elonva se primjenjuje jedanput svaka dva tjedna, i to ujutro na isti dan u tjednu.

Doziranje

Žene

U liječenju žena reproduktivne dobi, doza lijeka Elonva određuje se na temelju tjelesne težine i dobi.

- Jedna doza od 100 mikrograma preporučuje se u žena tjelesne težine jednake ili manje od 60 kilograma i koje su u dobi od 36 godina ili mlađe.
- Jedna doza od 150 mikrograma preporučuje se u žena:
 - tjelesne težine veće od 60 kilograma, bez obzira na dob.
 - tjelesne težine od 50 kilograma ili više i koje su starije od 36 godina.

Žene starije od 36 godina tjelesne težine manje od 50 kilograma nisu bile ispitane.

		Tjelesna težina		
		Manje od 50 kg	50–60 kg	Više od 60 kg
Dob	36 godina ili mlađe	100 mikrograma	100 mikrograma	150 mikrograma
	Starije od 36 godina	Nisu ispitane	150 mikrograma	150 mikrograma

Tijekom prvih sedam dana nakon injekcije lijeka Elonva ne smijete koristiti (rekombinantni) folikulostimulirajući hormon ((rek)FSH). Sedam dana nakon injekcije lijeka Elonva, liječnik može odlučiti da nastavite ciklus stimulacije nekim drugim gonadotropnim hormonom, poput (rek)FSH-a. Liječenje može potrajati nekoliko dana, sve dok se ne utvrdi prisutnost dovoljnog broja folikula odgovarajuće veličine, što se može provjeriti ultrazvučnim pregledom. Tada se prekida liječenje (rek)FSH-om te se davanjem hCG-a (ljudskog korionskog gonadotropina) potiče sazrijevanje jajnih stanica. Jajne stanice vade se iz jajnika 34-36 sati kasnije.

U adolescentnih dječaka (u dobi od 14 ili više godina)

Doza lijeka Elonva određuje se na temelju tjelesne težine.

U adolescentnih dječaka tjelesne težine 60 kg ili manje

- 100 mikrograma lijeka Elonva jedanput svaka dva tjedna tijekom 12 tjedana, nakon čega se Elonva (jedanput svaka 2 tjedna) primjenjuje u kombinaciji s hCG-om. Ako se tijekom liječenja Vaša tjelesna težina poveća na više od 60 kg, liječnik može povećati dozu lijeka Elonva na 150 mikrograma.

U adolescentnih dječaka tjelesne težine veće od 60 kg

- 150 mikrograma lijeka Elonva jedanput svaka dva tjedna tijekom 12 tjedana, nakon čega se Elonva (jedanput svaka 2 tjedna) primjenjuje u kombinaciji s hCG-om.

Liječenje u kombinaciji s hCG-om koji se primjenjuje dvaput tjedno (500 - 5000 IU po dozi) možda će morati trajati 52 tjedna ili dulje kako bi se postiglo sazrijevanje gonada primjereno za odraslu dob.

Kako se daje Elonva

Liječenje lijekom Elonva treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju neplodnosti. Elonva se mora injicirati pod kožu (supkutano), u kožni nabor (koji uhvatite palcem i kažiprstom), najbolje odmah ispod pupka. Injekciju Vam može dati zdravstveni radnik (na primjer medicinska sestra). Ako Vas je liječnik pažljivo poučio, injekciju Vam može dati i Vaš partner, ili si je možete dati sami. Uvijek primijenite lijek Elonva točno onako kako Vam je rekao liječnik. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom. Na kraju ove upute nalaze se detaljne upute za primjenu lijeka.

Nemojte injicirati lijek Elonva u mišić.

Elonva je dostupna u napunjenoj štrcaljki koja ima automatski sigurnosni sustav koji sprječava ubodne ozljede iglom nakon uporabe.

Ako primijenite više lijeka Elonva ili (rek)FSH-a nego što ste trebali

Ako mislite da ste primijenili više lijeka Elonva ili (rek)FSH-a nego što ste trebali, odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Elonva

Ako zaboravite injicirati lijek Elonva na dan kada ste trebali, odmah se javite svom liječniku. Nemojte injicirati lijek Elonva, a da o tome niste razgovarali s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Moguća komplikacija liječenja gonadotropnim hormonima kao što je Elonva, je neželjena, pretjerana stimulacija jajnika. Vjerojatnost da dobijete ovu komplikaciju može se smanjiti pažljivim nadzorom broja sazrijevajućih folikula. Liječnik će Vam napraviti nekoliko pregleda jajnika ultrazvukom kako bi pažljivo nadzirao broj sazrijevajućih folikula. Liječnik Vam također može provjeriti razine hormona u krvi. Prvi simptomi pretjerane stimulacije jajnika mogu se opaziti kao bol u trbuhu (abdomenu), mučnina ili proljev. Pretjerana stimulacija jajnika može se razviti u zdravstveno stanje koje se zove sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) i može predstavljati ozbiljan zdravstveni problem. U težim slučajevima može dovesti do povećanja jajnika, nakupljanja tekućine u trbuhu i/ili prsištu (što može izazvati iznenadno povećanje tjelesne težine zbog nakupljanja tekućine) ili krvnih ugrušaka u krvnim žilama.

Odmah se obratite svom liječniku ako imate bol u trbuhu (abdomenu) ili neki drugi simptom pretjerane stimulacije jajnika, čak i ako se javi više dana nakon primjene injekcije.

Vjerojatnost da razvijete neku nuspojavu opisana je sljedećim kategorijama:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 žena)

- sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)
- bol u zdjelici
- mučnina
- glavobolja

- nelagoda u zdjelici
- osjetljivost dojki
- umor

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 žena)

- uvrtnanje jajnika (torzija jajnika)
- povišeni jetreni enzimi
- pobačaj
- bol nakon uzimanja oocite
- bol pri postupku
- preuranjeno oslobađanje oocite (preuranjena ovulacija)
- distenzija trbuha
- povraćanje
- proljev
- zatvor
- bol u leđima
- bol u dojkama
- modrica ili bol na mjestu primjene injekcije
- razdražljivost
- promjene raspoloženja
- omaglica
- navala vrućine

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti, lokalne i generalizirane, uključujući osip)

Također su bile prijavljene izvanmaternična (ektopična) trudnoća i višeploidne trudnoće. Smatra se da ove nuspojave nisu povezane s primjenom lijeka Elonva, nego s medicinski potpomognutom oplodnjom ili posljedičnom trudnoćom.

U rijetkim slučajevima, krvni ugrušci (tromboza) koji su nastali u krvnoj žili, odvojili se i putovali krvotokom te blokirali drugu krvnu žilu (tromboembolija), bili su povezani s liječenjem lijekom Elonva kao i s drugim gonadotropinima.

Ako ste adolescentni dječak

Nuspojave prijavljene u adolescentnih dječaka:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 dječaka)

- povraćanje
- bol na mjestu injekcije
- navala vrućine

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Elonva

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvanje u ljekarni

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Čuvanje kod bolesnika

Imate dvije mogućnosti:

1. Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.
2. Čuvati na temperaturi do 25°C ne dulje od mjesec dana. Zabilježite kada ste lijek počeli čuvati izvan hladnjaka te ga iskoristite unutar mjesec dana od zabilježenog datuma.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte koristiti lijek Elonva

- ukoliko ste ga čuvali izvan hladnjaka dulje od mjesec dana.
- ukoliko ste ga čuvali izvan hladnjaka na temperaturi iznad 25°C.
- ukoliko primijetite da otopina nije bistra.
- ukoliko primijetite da je oštećena štrcaljka ili igla.

Nikada nemojte prazne ili nekorištene štrcaljke bacati u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Elonva sadrži

- Djelatna tvar je korifolitropin alfa. Jedna napunjena štrcaljka lijeka Elonva 100 mikrograma otopina za injekciju sadrži 100 mikrograma u 0,5 mililitara (ml) otopine za injekciju. Jedna napunjena štrcaljka lijeka Elonva 150 mikrograma otopina za injekciju sadrži 150 mikrograma u 0,5 mililitara (ml) otopine za injekciju.
- Drugi sastojci su: natrijev citrat, saharoza, polisorbit 20, metionin i voda za injekcije. Za podešavanje pH može se koristiti natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina.

Kako Elonva izgleda i sadržaj pakiranja

Elonva je bistra i bezbojna vodena otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki s automatskim sigurnosnim sustavom koji sprječava ozljede iglom nakon uporabe. Štrcaljka je pakirana zajedno sa sterilnom iglom za injekciju. Jedna štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Jedna napunjena štrcaljka dostupna je u pojedinačnom pakiranju.

Elonva je dostupna u dvije jačine: 100 mikrograma i 150 mikrograma otopina za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica
Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

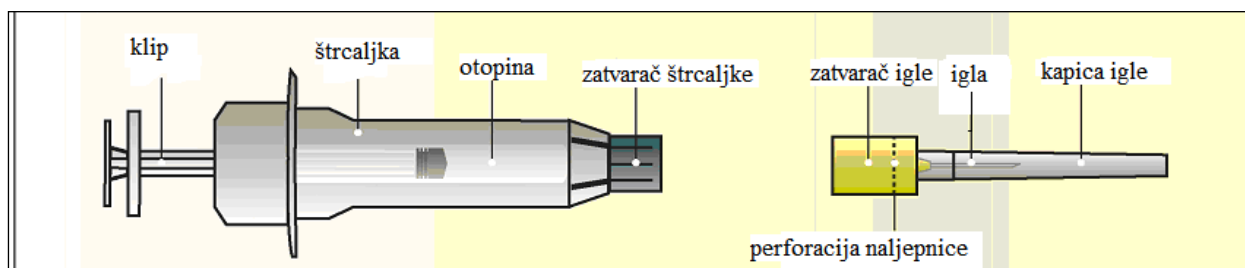
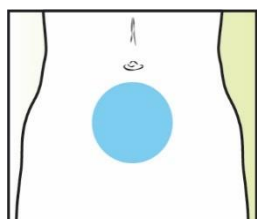
United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

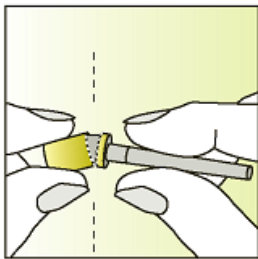
Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

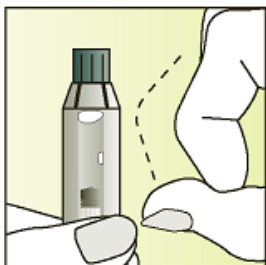
Upute za primjenu lijeka**Dijelovi Elonva štrcaljke s iglom****Priprema injekcije**

1.
 - Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih prije nego primijenite lijek Elonva.
 - Očistite mjesto primjene injekcije (područje kože neposredno ispod pupka) dezinfekcijskim sredstvom (na primjer, alkoholom) kako biste uklonili bakterije s površine.
 - Očistite približno 5 cm oko točke u koju ćete ubosti iglu i ostavite dezinfekcijsko sredstvo da se osuši najmanje jednu minutu prije nego što nastavite s postupkom.



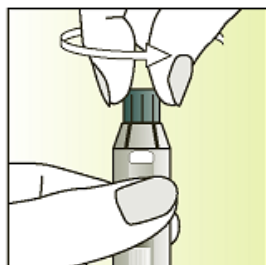
2.

- Dok čekate da se dezinfekcijsko sredstvo osuši, otvorite naljepnicu na mjestu perforacije te skinite zatvarač igle.
- Ostavite kapicu igle na igli.
- Dok pripremate štrcaljku, kapicu igle (koja sadrži iglu) odložite na čistu i suhu površinu.



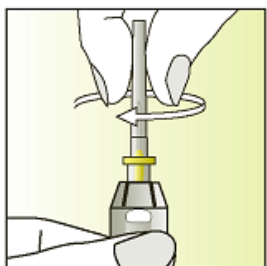
3.

- Držite štrcaljku tako da je sivi zatvarač okrenut prema gore.
- Prstima nježno kucnite štrcaljku kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh.



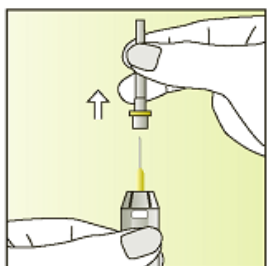
4.

- Držite štrcaljku vrhom okrenutu prema gore.
- Odvijte zatvarač štrcaljke u smjeru obrnutom od kazaljke na satu.



5.

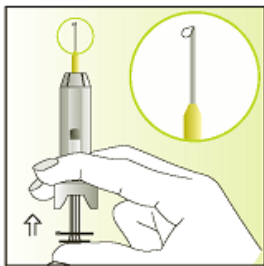
- Držite štrcaljku vrhom okrenutu prema gore.
- Pričvrstite kapicu igle (koja sadrži iglu) na štrcaljku tako da je navijete u smjeru kazaljke na satu.



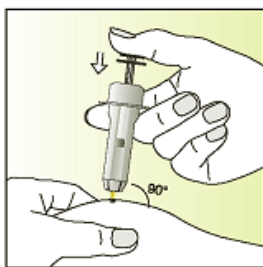
6.

- Držite štrcaljku vrhom okrenutu prema gore.
- Povucite kapicu igle ravno prema gore i uklonite je.
- **BUDITE OPREZNI** s iglom.

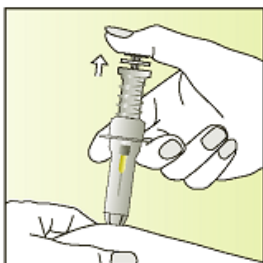
Injiciranje



- 7.
- Sada primite štrcaljku između kažiprsta i srednjeg prsta držeći je i dalje u uspravnom položaju.
 - Stavite palac na klip.
 - Pažljivo potisnite klip prema gore dok se na vrhu igle ne pojavi kapljica.



- 8.
- Stisnite nabor kože između palca i kažiprsta.
 - Ubodite cijelu iglu u stisnuti nabor kože pod kutom od 90 stupnjeva.
 - **PAŽLJIVO** potisnite klip do kraja i držite ga pritisnutim.
 - **IZBROJITE DO 5** kako biste bili sigurni da ste injicirali cijelu količinu otopine.



- 9.
- Maknite palac s klipa.
 - Igla će se automatski povući u štrcaljku, gdje će se trajno zaključati.