

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Elonva 100 microgrammi soluzione iniettabile

Elonva 150 microgrammi soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Elonva 100 microgrammi soluzione iniettabile

Ogni siringa preriempita contiene 100 microgrammi di corifollitropina alfa* in 0,5 mL di soluzione iniettabile.

Elonva 150 microgrammi soluzione iniettabile

Ogni siringa preriempita contiene 150 microgrammi di corifollitropina alfa* in 0,5 mL di soluzione iniettabile.

*corifollitropina alfa è una glicoproteina prodotta da cellule ovariche del criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary* - CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione acquosa limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Elonva è indicato per la stimolazione ovarica controllata (*Controlled Ovarian Stimulation* - COS) in associazione ad un antagonista dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH) per lo sviluppo follicolare multiplo nelle donne che partecipano ad un programma di Tecniche di Riproduzione Assistita (*Assisted Reproductive Technology* - ART).

Elonva è indicato per il trattamento di adolescenti di sesso maschile (dai 14 anni di età in poi) con ipogonadismo ipogonadotropo, in associazione a gonadotropina corionica umana (hCG).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Elonva per COS deve iniziare sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei problemi della fertilità.

Il trattamento con Elonva per ipogonadismo ipogonadotropo deve iniziare ed essere supervisionato da un medico esperto nel trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo.

Posologia

Nel trattamento di donne in età riproduttiva, la dose di Elonva si basa su peso ed età.

- Una dose singola da 100 microgrammi è raccomandata in donne con peso inferiore o uguale a 60 chilogrammi e di età uguale o inferiore a 36 anni.
- Una dose singola da 150 microgrammi è raccomandata in donne:
 - con peso superiore a 60 chilogrammi, indipendentemente dall'età.
 - con peso uguale o superiore a 50 chilogrammi e di età superiore a 36 anni.

Non sono state studiate le donne di età superiore a 36 anni con peso inferiore a 50 chilogrammi.

		Peso corporeo		
		Inferiore a 50 kg	50 – 60 kg	Superiore a 60 kg
Età	Uguale o inferiore a 36 anni	100 microgrammi	100 microgrammi	150 microgrammi
	Superiore a 36 anni	Non studiato	150 microgrammi	150 microgrammi

Le dosi raccomandate di Elonva sono state stabilite solo in un ciclo di trattamento con un antagonista del GnRH che veniva somministrato dalla stimolazione al giorno 5 o 6 in poi (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 5.1).

Stimolazione al giorno 1:

Elonva deve essere somministrato come singola iniezione sottocutanea, preferibilmente nella parete addominale, durante la fase follicolare iniziale del ciclo mestruale.

Stimolazione al giorno 5 o 6:

Il trattamento con un antagonista del GnRH deve essere iniziato il giorno 5 o il giorno 6 di stimolazione in funzione della risposta ovarica, cioè in base al numero e alla dimensione dei follicoli in crescita. Può essere utile anche la determinazione concomitante dei livelli sierici di estradiolo. L'antagonista del GnRH è utilizzato per prevenire i picchi prematuri di ormone luteinizzante (LH).

Stimolazione al giorno 8:

Sette giorni dopo l'iniezione con Elonva somministrata con la stimolazione al giorno 1, è possibile continuare il trattamento per la COS con iniezioni giornaliere di ormone follicolo-stimolante (ricombinante) [(rec)FSH] fino a raggiungere il criterio per l'attivazione della maturazione finale degli ovociti (3 follicoli con diametro ≥ 17 mm). La dose giornaliera dell'ormone (rec)FSH può dipendere dalla risposta ovarica. Nei soggetti che rispondono normalmente, si consiglia una dose giornaliera di ormone (rec)FSH da 150 UI. La somministrazione dell'ormone (rec)FSH può essere omessa il giorno della somministrazione della gonadotropina corionica umana (hCG), in funzione della risposta ovarica. In generale, un adeguato sviluppo follicolare è raggiunto in media al nono giorno di trattamento (range da 6 a 18 giorni).

Non appena si osservano tre follicoli ≥ 17 mm, viene somministrata un'iniezione singola di 5.000 fino a 10.000 UI di hCG lo stesso giorno o il giorno successivo per indurre la maturazione finale dell'ovocita. In caso di una risposta ovarica eccessiva, vedere le raccomandazioni date nel paragrafo 4.4 in modo da ridurre il rischio di sviluppare una sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome- OHSS*).

Popolazioni speciali

Danno renale

Non sono stati condotti studi clinici nei pazienti con insufficienza renale. Poiché il tasso di eliminazione della corifollitropina alfa può essere ridotto nelle pazienti con insufficienza renale, l'uso di Elonva in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Sebbene non siano disponibili dati nelle pazienti con compromissione epatica, è improbabile che la compromissione epatica influenzi l'eliminazione della corifollitropina alfa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nel trattamento di adolescenti di sesso maschile (dai 14 anni di età in poi) con ipogonadismo ipogonadotropo, la dose di Elonva è basata sul peso corporeo.

Per adolescenti di sesso maschile di peso inferiore o uguale a 60 kg

100 microgrammi di Elonva una volta ogni due settimane per 12 settimane, seguiti dalla somministrazione concomitante di Elonva (una volta ogni 2 settimane) con hCG. Per pazienti che iniziano la terapia con 100 microgrammi, considerare un aumento della dose se il loro peso corporeo dovesse aumentare fino a più di 60 kg nel corso del trattamento.

Per adolescenti di sesso maschile di peso superiore a 60 kg

150 microgrammi di Elonva una volta ogni due settimane per 12 settimane, seguiti dalla somministrazione concomitante di Elonva (una volta ogni 2 settimane) con hCG.

La terapia combinata con hCG due volte a settimana (500 - 5.000 UI) può essere necessaria per 52 settimane o più a lungo per raggiungere lo sviluppo gonadico adulto.

Non ci sono dati a sostegno della sicurezza e dell'efficacia quando il trattamento viene utilizzato per più di 52 settimane e/o dopo i 17 anni di età.

Modo di somministrazione

In soggetti di sesso femminile

L'iniezione sottocutanea di Elonva può essere fatta dalla donna stessa o dal suo partner, a condizione che istruzioni appropriate siano date dal medico. L'autosomministrazione di Elonva deve essere fatta solo da donne che sono ben motivate, adeguatamente istruite e con la possibilità di accedere al consiglio di un esperto.

Popolazione pediatrica

In adolescenti di sesso maschile (dai 14 anni di età in poi)

L'iniezione sottocutanea nella parete addominale può essere praticata dal paziente o da un caregiver, a condizione che siano stati adeguatamente formati. Elonva deve essere somministrato una volta ogni due settimane, la mattina dello stesso giorno della settimana in associazione a hCG due volte alla settimana (500 - 5.000 UI).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumore ovarico, mammario, uterino, pituitario o ipotalamico.
- Sanguinamento vaginale anomalo (non mestruale) senza alcuna causa nota/diagnosticata.
- Insufficienza ovarica primaria.
- Cisti ovariche o ingrossamento ovarico.
- Fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza.
- Malformazioni degli organi riproduttivi incompatibili con la gravidanza.
- Fattori di rischio dell'OHSS:
 - Anamnesi di Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS).
 - Un precedente ciclo di COS che ha portato allo sviluppo di più di 30 follicoli \geq 11 mm misurati mediante esame ecografico.
 - Conta follicolare antrale basale $>$ 20.
 - Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Valutazione dell'infertilità prima di iniziare il trattamento

Prima di iniziare il trattamento, l'infertilità della coppia deve essere valutata adeguatamente. In particolare, le donne devono essere controllate per ipotiroidismo, insufficienza adrenocorticale, iperprolattinemia, tumori ipofisari o ipotalamici e deve essere dato un trattamento appropriato e specifico. Prima di iniziare il trattamento con Elonva devono essere valutate anche le condizioni mediche che controindicano la gravidanza.

Dosaggio durante il ciclo di stimolazione

Elonva è indicato esclusivamente per la singola iniezione sottocutanea. Nello stesso ciclo di trattamento non devono essere somministrate iniezioni supplementari di Elonva (vedere anche paragrafo 4.2).

Dopo la somministrazione di Elonva, non deve essere somministrato alcun altro prodotto contenente FSH prima della stimolazione al giorno 8 (vedere anche paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

Nelle pazienti con insufficienza renale di grado lieve, moderato o grave il tasso di eliminazione di corifollitropina alfa può essere ridotto (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Pertanto, non è raccomandato l'uso di Elonva in queste pazienti.

Non raccomandato con un protocollo con un GnRH-agonista in donne sottoposte a procedure di ART

I dati sull'impiego di Elonva in associazione a un GnRH-agonista sono limitati. I risultati di un piccolo studio clinico non controllato suggeriscono una risposta ovarica maggiore rispetto all'associazione con un GnRH-antagonista. Pertanto, l'uso di Elonva non è raccomandato in associazione a un GnRH-agonista (vedere anche paragrafo 4.2).

Non raccomandato in adolescenti di sesso maschile trattati in precedenza con terapie a base di GnRH, gonadotropine o testosterone.

Non vi sono dati disponibili in pazienti trattati in precedenza con GnRH, gonadotropine (ad es. hCG, FSH) e androgeni (ad es. testosterone, etc.), tranne che per finalità di accertamento diagnostico.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

L'OHSS è un evento medico distinto dall'ingrossamento ovarico non complicato. I segni e i sintomi clinici dell'OHSS di grado lieve e moderato sono dolore addominale, nausea, diarrea, aumento del volume ovarico da lieve a moderato e cisti ovariche. L'OHSS grave può essere potenzialmente letale. I segni e i sintomi clinici dell'OHSS grave sono cisti ovariche di grandi dimensioni, dolore addominale acuto, ascite, versamento pleurico, idrotorace, dispnea, oliguria, alterazioni ematologiche e aumento del peso. In rari casi, può svilupparsi tromboembolia venosa o arteriosa in associazione all'OHSS. In associazione all'OHSS sono state riportate anche transitorie anomalie nelle analisi di laboratorio della funzionalità epatica indicative di disfunzione epatica con o senza variazioni morfologiche nella biopsia epatica.

L'OHSS può essere causata dalla somministrazione dell'hCG e dalla gravidanza (hCG endogena). L'OHSS precoce si manifesta di solito entro 10 giorni dalla somministrazione dell'hCG e può essere associata a un'eccessiva risposta ovarica alla stimolazione con gonadotropine. L'OHSS tardiva si manifesta più di 10 giorni dopo la somministrazione dell'hCG, in seguito ai cambi ormonali con la gravidanza. A causa del rischio di sviluppo dell'OHSS, le pazienti devono essere monitorate per almeno due settimane dopo la somministrazione dell'hCG.

Donne con fattori di rischio noti per un'elevata risposta ovarica possono essere particolarmente predisposte allo sviluppo di OHSS a seguito del trattamento con Elonva. Per le donne che hanno il loro primo ciclo di stimolazione ovarica, per le quali i fattori di rischio sono noti solo in parte, si raccomanda un attento monitoraggio per segni e sintomi precoci di OHSS.

Seguire la pratica clinica corrente per ridurre il rischio di OHSS durante l'utilizzo di Tecniche di Riproduzione Assistita (ART). L'aderenza alla dose e al regime di trattamento raccomandati per Elonva nonché l'attento monitoraggio della risposta ovarica sono importanti per ridurre il rischio di OHSS. Per monitorare il rischio di OHSS, è necessario eseguire valutazioni ecografiche dello sviluppo follicolare prima del trattamento e a intervalli regolari nel corso del trattamento; può essere utile anche la concomitante determinazione dei livelli sierici di estradiolo. Nell'ART il rischio di OHSS aumenta con 18 o più follicoli di diametro pari o superiore a 11 mm.

Se si sviluppa l'OHSS deve essere implementata e seguita una gestione standard e appropriata di OHSS.

Torsione ovarica

Dopo il trattamento con gonadotropine, compreso Elonva, è stata riportata torsione ovarica. La torsione ovarica può essere correlata ad altre condizioni, come OHSS, gravidanza, precedente chirurgia addominale, storia pregressa di torsione ovarica e precedente o concomitante cisti ovarica. Il danno alle ovaie causato da un ridotto afflusso di sangue può essere limitato da una diagnosi precoce e da una immediata detorsione.

Gravidanza multipla

In tutti i trattamenti con gonadotropine, compreso Elonva, sono stati segnalati gravidanze e parti multipli. Prima di iniziare il trattamento, la donna e il suo partner devono essere informati dei rischi potenziali per la madre (complicanze durante la gravidanza e il parto) e per il neonato (sottopeso alla nascita). Nelle donne sottoposte a procedure di ART, il rischio di gravidanze multiple è principalmente correlato al numero di embrioni trasferiti.

Gravidanza ectopica

Le donne non fertili sottoposte ad ART hanno un'aumentata incidenza di gravidanze ectopiche. È importante avere una conferma ecografica iniziale che la gravidanza sia intrauterina per escludere la possibilità di una gravidanza extrauterina.

Malformazioni congenite

L'incidenza di malformazioni congenite dopo l'ART può essere lievemente superiore a quella dei concepimenti spontanei. Si ritiene che questo sia dovuto a differenze delle caratteristiche dei genitori (ad esempio, età della madre, caratteristiche dello sperma) e alla maggiore incidenza di gravidanze multiple.

Neoplasie ovariche e altre neoplasie dell'apparato riproduttivo

Nelle donne sottoposte a regimi terapeutici multipli per il trattamento dell'infertilità, sono state segnalate neoplasie ovariche e dell'apparato riproduttivo sia benigne che maligne. Non è stabilito se il trattamento con gonadotropine aumenti o meno il rischio di questi tumori nelle donne non fertili.

Complicazioni vascolari

In seguito al trattamento con gonadotropine, compreso Elonva, sono stati riportati eventi tromboembolici sia associati che non associati a OHSS. La trombosi intravascolare, che può insorgere nei vasi venosi o arteriosi, può dar luogo ad un ridotto afflusso di sangue agli organi vitali o alle estremità. Nelle donne con riconosciuti fattori di rischio per eventi tromboembolici, come anamnesi personale o familiare positiva, obesità grave o trombofilia, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare tale rischio. In queste donne i benefici della somministrazione di gonadotropine devono essere valutati in base ai rischi. Si sottolinea comunque che anche la gravidanza stessa porta a un aumento del rischio di trombosi.

Popolazione pediatrica

Livelli di FSH endogeno elevati sono indicativi di insufficienza testicolare primaria. Tali pazienti non rispondono alla terapia con Elonva/hCG.

Dopo il completamento della transizione puberale con la terapia combinata di Elonva e hCG, per i pazienti con HH è necessario un trattamento a lungo termine con testosterone per mantenere le caratteristiche sessuali secondarie. Tuttavia, i protocolli di trattamento di follow-up per il supporto ormonale non sono stati valutati.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Elonva e altri farmaci. Poiché la corifollitropina alfa non è un substrato degli enzimi del citocromo P450, non si prevedono interazioni metaboliche con altri medicinali.

Elonva può determinare un falso positivo del test di gravidanza per hCG se il test viene effettuato durante la fase di stimolazione ovarica del ciclo di ART. Ciò può essere dovuto alla reattività crociata di alcuni test di gravidanza per hCG con il peptide carbossi-terminale della subunità beta di Elonva.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nel caso di esposizione involontaria a Elonva durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un esito avverso della gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). L'uso di Elonva non è indicato durante la gravidanza.

Allattamento

L'uso di Elonva non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Elonva è indicato per l'uso nell'infertilità nelle donne:

Nelle donne, Elonva è utilizzato nel trattamento di Stimolazione Ovarica Controllata in associazione a GnRH in programmi di ART (vedere il paragrafo 4.1).

Elonva è indicato per il trattamento dell'HH in adolescenti di sesso maschile:

Negli adolescenti di sesso maschile (dai 14 anni di età in poi), Elonva è utilizzato nel trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo in associazione a hCG (vedere il paragrafo 4.1). Tuttavia, non è noto se questo trattamento abbia un effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Elonva può causare capogiri. I pazienti devono essere avvisati di non guidare né di utilizzare macchinari, se avvertono capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza durante il trattamento con Elonva negli studi clinici su donne (N=2.397) sono fastidio pelvico (6,0 %), OHSS (4,3 %, vedere anche paragrafo 4.4), cefalea (4,0 %), dolore pelvico (2,9 %), nausea (2,3 %), affaticamento (1,5 %) e iperestesia mammaria (1,3 %).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella che segue riassume le principali reazioni avverse negli adulti trattati con Elonva negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing, secondo la classificazione per sistemi ed organi e frequenza; molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni di ipersensibilità, sia locali che generalizzate, inclusa eruzione cutanea*
Disturbi psichiatrici	Non comune	Sbalzi di umore
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri
Patologie vascolari	Non comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
	Non comune	Distensione addominale, vomito, diarrea, stipsi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore dorsale
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Non comune	Aborto spontaneo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della	Comune	OHSS, dolore pelvico, disturbo pelvico, iperestesia mammaria

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
mammella	Non comune	Torsione ovarica, dolore agli annessi dell'utero, ovulazione prematura, dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Ematoma nella sede d'iniezione, dolore nella sede d'iniezione, irritabilità
Esami diagnostici	Non comune	Aumento della alanina aminotransferasi, aumento della aspartato aminotransferasi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Dolore da procedura

*Le reazioni avverse sono state identificate nell'ambito della sorveglianza post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati inoltre, gravidanze ectopiche e gestazioni multiple, ritenuti correlati alla ART o alla successiva gravidanza.

In rari casi, come con altre gonadotropine la tromboembolia è stata associata alla terapia con Elonva.

Popolazione pediatrica (dai 14 anni di età in poi)

La tabella che segue elenca le reazioni avverse con Elonva riportate in uno studio clinico su adolescenti di sesso maschile (17 pazienti trattati) secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

SOC	Frequenza¹	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Comune	Vomito
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore al sito di iniezione

¹ Le reazioni avverse segnalate solo una volta sono elencate come comuni perché una sola segnalazione innalza la frequenza sopra l'1%.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In soggetti di sesso femminile

La somministrazione di più di un'iniezione di Elonva in un ciclo di trattamento o di una dose di Elonva e/o di ormone (rec)FSH troppo elevata può aumentare il rischio di OHSS (vedere OHSS al paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli effetti di un sovradosaggio di Elonva nella popolazione di adolescenti di sesso maschile non sono noti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA09

Meccanismo d'azione

Corifollitropina alfa è un farmaco follicolo-stimolante, con lo stesso profilo farmacodinamico dell'ormone (rec)FSH, ma con una durata di attività dell'FSH nettamente prolungata. La lunga durata dell'attività dell'ormone FSH è stata ottenuta aggiungendo il peptide carbossi-terminale della subunità β della gonadotropina corionica umana (hCG) alla catena β dell'FSH umano. La corifollitropina alfa non mostra alcuna attività LH/hCG intrinseca.

In soggetti di sesso femminile

Grazie alla capacità della corifollitropina alfa di avviare e di favorire la crescita follicolare multipla per una settimana intera, una singola iniezione sottocutanea della dose raccomandata di Elonva può sostituire le prime sette iniezioni giornaliere di una qualsiasi preparazione di (rec)FSH in un ciclo di trattamento per la stimolazione ovarica controllata (COS).

Popolazione pediatrica di adolescenti di sesso maschile (dai 14 anni di età in poi)

L'attività FSH di lunga durata della corifollitropina alfa stimola le cellule di Sertoli immature nel testicolo a iniziare lo sviluppo gonadico in supporto di una futura spermatogenesi. L'associazione FSH/hCG serve a dare avvio alla pubertà con la stimolazione della funzionalità cellulare di Leydig e ad accrescere la produzione di testosterone fino a quando i volumi testicolari non raggiungono le dimensioni dell'adulto.

Efficacia e sicurezza clinica

In tre studi clinici randomizzati, in doppio cieco, il trattamento con una singola iniezione sottocutanea di Elonva, 100 microgrammi (studio ENSURE) o 150 microgrammi (studi ENGAGE e PURSUE), per i primi sette giorni della COS è stato messo a confronto con la somministrazione di una dose giornaliera rispettivamente da 150, 200 o 300 UI di recFSH. In tutti e tre gli studi clinici la soppressione ipofisaria è stata ottenuta utilizzando un antagonista del GnRH (iniezione di ganirelix acetato alla dose giornaliera di 0,25 mg).

Nello studio ENSURE, 396 donne sane con una ovulazione normale, di età compresa tra i 18 e i 36 anni e con un peso corporeo inferiore o uguale a 60 kg sono state sottoposte a un ciclo di trattamento con 100 microgrammi di Elonva e soppressione ipofisaria con un antagonista del GnRH nel contesto di un programma di ART. L'endpoint primario di efficacia consisteva nel numero di ovociti recuperati. La durata totale mediana della stimolazione è stata di 9 giorni per entrambi i gruppi, da cui si deduce che per completare la stimolazione ovarica erano necessari due giorni di recFSH a partire dalla stimolazione al giorno 8 in poi (in questo studio recFSH è stato somministrato lo stesso giorno dell'hCG).

Nello studio ENGAGE, 1.506 donne sane con una ovulazione normale, di età compresa tra i 18 e i 36 anni e con un peso corporeo superiore a 60 kg e inferiore o uguale a 90 kg sono state sottoposte a un ciclo di trattamento con 150 microgrammi di Elonva e soppressione ipofisaria con un antagonista del GnRH nel contesto di un programma di ART. Gli endpoint co-primari di efficacia consistevano nel tasso di gravidanze in corso e nel numero di ovociti recuperati. La durata totale mediana della stimolazione è stata di 9 giorni per entrambi i gruppi, da cui si deduce che per completare la

stimolazione ovarica erano necessari due giorni di recFSH a partire dalla stimolazione al giorno 8 in poi (in questo studio recFSH è stato somministrato lo stesso giorno dell'hCG).

Nello studio PURSUE, 1.390 donne sane con una ovulazione normale, di età compresa tra i 35 e i 42 anni e con un peso corporeo superiore o uguale a 50 kg sono state sottoposte a un ciclo di trattamento con 150 microgrammi di Elonva e soppressione ipofisaria con un antagonista del GnRH nel contesto di un programma di ART. L'endpoint primario di efficacia consisteva nel tasso di gravidanze vitali. Il numero di ovociti recuperati costituiva un principale endpoint secondario di efficacia. La durata totale mediana della stimolazione è stata di 9 giorni per entrambi i gruppi, da cui si deduce che per completare la stimolazione ovarica era necessario un giorno di recFSH a partire dalla stimolazione al giorno 8 in poi (in questo studio recFSH non è stato somministrato lo stesso giorno dell'hCG).

Numero di ovociti recuperati

In tutti e tre gli studi, il trattamento con una singola iniezione di Elonva, 100 o 150 microgrammi, per i primi sette giorni della COS ha determinato un numero più elevato di ovociti recuperati rispetto a quanto ottenuto con una dose giornaliera di recFSH. Le differenze, tuttavia, rientravano nei limiti prestabiliti di equivalenza (ENGAGE e ENSURE) o di non inferiorità (PURSUE). Vedere la sottostante Tabella 1.

**Tabella 1: Numero medio di ovociti recuperati negli studi ENSURE, ENGAGE e PURSUE
Popolazione Intent-to-Treat (ITT)**

Parametro	ENSURE (18-36 anni di età) (peso corporeo inferiore o uguale a 60 kg)		ENGAGE (18-36 anni di età) (peso corporeo superiore a 60 kg e inferiore o uguale a 90 kg)		PURSUE (35-42 anni di età) (peso corporeo superiore o uguale a 50 kg)	
	Elonva 100 µg N=268	recFSH 150 UI N=128	Elonva 150 µg N=756	recFSH 200 UI N=750	Elonva 150 µg N=694	recFSH 300 UI N=696
Numero medio di ovociti	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Differenza [IC al 95%]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2; 1,2]	

Gravidanza da cicli freschi di ENGAGE e PURSUE

Nello studio ENGAGE è stata dimostrata la non inferiorità in termini di tasso di gravidanze in corso tra Elonva e recFSH, intendendo come tasso di gravidanze in corso la presenza di almeno un feto dotato di attività cardiaca valutato almeno 10 settimane dopo il trasferimento dell'embrione.

Nello studio PURSUE è stata dimostrata la non inferiorità in termini di tasso di gravidanze vitali tra Elonva e recFSH, intendendo come tasso di gravidanze vitali la percentuale di soggetti con almeno un feto dotato di attività cardiaca valutato da 5 a 6 settimane dopo il trasferimento dell'embrione.

I risultati delle gravidanze da cicli freschi di ENGAGE e PURSUE sono riassunti nella sottostante Tabella 2.

**Tabella 2: Risultati delle gravidanze da cicli freschi di ENGAGE e PURSUE
Popolazione Intent-to-Treat (ITT)**

Parametro	Cicli freschi di ENGAGE [†] (18-36 anni di età) (peso corporeo superiore a 60 kg e inferiore o uguale a 90 kg)			Cicli freschi di PURSUE [‡] (35-42 anni di età) (peso corporeo superiore o uguale a 50 kg)		
	Elonva 150 µg	recFSH 200 UI	Differenza (IC al 95%)	Elonva 150 µg	recFSH 300 UI	Differenza (IC al 95%)
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Tasso di gravidanze vitali	39,9 %	39,1 %	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9 %	26,9 %	-3,0 [-7,3; 1,4]
Tasso di gravidanze in corso	39,0 %	38,1 %	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2 %	24,0 %	-1,9 [-6,1; 2,3]
Tasso di nati vivi*	35,6 %	34,4 %	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3 %	23,4 %	-2,3 [-6,5; 1,9]

[†]L'endpoint primario di efficacia nello studio ENGAGE consisteva nelle gravidanze in corso (valutate almeno 10 settimane dopo il trasferimento dell'embrione).

[‡]Nello studio PURSUE, l'endpoint primario di efficacia consisteva nel tasso di gravidanze vitali, inteso come la percentuale di soggetti con almeno un feto dotato di attività cardiaca valutato da 5 a 6 settimane dopo il trasferimento dell'embrione.

*Il tasso di nati vivi costituiva un endpoint secondario di efficacia negli studi ENGAGE e PURSUE.

In questi studi clinici, il profilo di sicurezza di una singola iniezione di Elonva era paragonabile a quello delle iniezioni giornaliere di recFSH.

Gravidanza da cicli di Trasferimento di Embrione Congelato-Scongelo (FTET) di ENGAGE e PURSUE

Lo studio di follow-up FTET per ENGAGE comprendeva donne che avevano almeno un embrione scongelato per l'uso fino ad almeno un anno dopo la criopreservazione. Il numero medio di embrioni trasferiti nei cicli di FTET di ENGAGE è stato di 1,7 in entrambi i gruppi di trattamento.

Lo studio di follow-up FTET per PURSUE comprendeva donne che avevano almeno un embrione scongelato per l'uso entro due anni dalla data dell'ultima criopreservazione per questo studio. Il numero medio di embrioni trasferiti nei cicli di FTET di PURSUE è stato di 2,4 in entrambi i gruppi di trattamento. Questo studio ha anche fornito dati di sicurezza su lattanti nati da embrioni criopreservati.

Il numero massimo di cicli di FTET è stato 5 e 4 per lo studio di follow-up FTET per ENGAGE e PURSUE, rispettivamente. I risultati delle gravidanze dai primi due cicli di FTET di ENGAGE e PURSUE sono riassunti nella sottostante Tabella 3.

**Tabella 3: Risultati delle gravidanze da cicli di FTET di ENGAGE e PURSUE
Popolazione Intent-to-Treat (ITT)**

	Cicli di FTET di ENGAGE (18-36 anni di età) (peso corporeo superiore a 60 kg e inferiore o uguale a 90 kg)		Cicli di FTET di PURSUE (35-42 anni di età) (peso corporeo superiore o uguale a 50 kg)	
	Elonva 150 µg	recFSH 200 UI	Elonva 150 µg	recFSH 300 UI

	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Ciclo 1^a di FTET												
Gravidanza in corso	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Nato vivo	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
Ciclo 2^a di FTET												
Gravidanza in corso	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Nato vivo	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = numero di soggetti con l'evento; N = numero totale di soggetti

^a Per trasferimento di embrione.

Malformazioni congenite riportate nei lattanti dopo un ciclo di trasferimento di embrione congelato-scongelato (FTET)

A seguito dell'uso di Elonva, 61 lattanti sono nati dopo un ciclo di FTET nell'ambito dello studio di follow-up PURSUE e 607 lattanti sono nati dopo cicli freschi di ART nell'ambito degli studi combinati ENSURE, ENGAGE e PURSUE. I tassi delle malformazioni congenite (maggiori e minori combinate) riportate nei lattanti nati dopo un ciclo di FTET nell'ambito dello studio di follow-up PURSUE (16,4%) sono stati simili a quelli riportati nei lattanti nati dopo cicli freschi di ART nell'ambito degli studi combinati ENSURE, ENGAGE e PURSUE (16,8%).

Immunogenicità

Delle 2.511 donne trattate con Elonva che erano state valutate per la formazione di anticorpi post-trattamento, quattro (0,16 %) avevano evidenziato formazione di anticorpi, di queste tre erano state esposte una volta a Elonva e una era stata esposta due volte a Elonva. In tutti i casi, questi anticorpi erano non neutralizzanti e non interferivano con la risposta alla stimolazione o con le normali risposte fisiologiche dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (HPO). Due di queste quattro donne sono rimaste in stato di gravidanza durante lo stesso ciclo di trattamento in cui erano stati rilevati gli anticorpi, indizio del fatto che la presenza di anticorpi non neutralizzanti dopo la stimolazione con Elonva non è clinicamente rilevante.

Popolazione pediatrica

Uno studio di efficacia e sicurezza a gruppo singolo, in aperto è stato condotto per valutare il trattamento con Elonva in associazione a hCG per indurre e/o ripristinare la pubertà e per indurre e/o ripristinare la spermatogenesi in 17 adolescenti di sesso maschile di età pari o superiore a 14 anni per il trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo. È stato incluso un periodo di priming con Elonva invece di hCG in adolescenti con HH per imitare il modello gonadotropinico della pubertà normale, stimolando i recettori FSH sulle cellule di Sertoli con corifollitropina alfa prima della stimolazione dei recettori LH sulle cellule di Leydig con hCG. Lo studio ha escluso i maschi che avevano precedentemente ricevuto GnRH, gonadotropine o trattamento con testosterone. Elonva è stato somministrato una volta ogni 2 settimane per 64 settimane, da solo per le prime 12 settimane (periodo di priming), seguito da 52 settimane in combinazione con dosi somministrate due volte alla settimana di hCG (500 - 5.000 UI) (periodo di terapia combinata).

L'endpoint primario di efficacia è stato dimostrato da un aumento del volume testicolare, misurato come somma dei volumi dei testicoli sinistro e destro mediante esame ecografico. Durante il periodo di trattamento complessivo, l'aumento osservato nel volume testicolare alla settimana 64 è passato da una media geometrica di 1,4 a 12,9 mL, incremento della media di 9,43 (IC al 95%: 7,44, 11,97). L'endpoint primario di sicurezza ha mostrato che la corifollitropina alfa è stata generalmente ben tollerata, senza nessun caso di anticorpi confermati anti-corifollitropina alfa, nessun valore inatteso o variazione nei valori clinici di laboratorio o nelle valutazioni dei parametri vitali (vedere anche il paragrafo 4.8).

Ulteriori risultati alla settimana 64 includevano un aumento dei livelli di testosterone, della velocità di crescita e della progressione della pubertà (Tanner III, IV e V), indici di risposte adeguate all'hCG. La diminuzione dei livelli di ormone anti-Mülleriano e l'aumento dei livelli di inibina B suggerivano l'inizio della spermatogenesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di corifollitropina alfa sono stati valutati dopo somministrazione sottocutanea in donne sottoposte ad un ciclo di trattamento di COS.

A causa della lunga emivita di eliminazione, dopo la somministrazione della dose raccomandata, le concentrazioni sieriche di corifollitropina alfa sono sufficienti per sostenere la crescita follicolare multipla per una settimana intera. Questo giustifica la sostituzione delle prime sette iniezioni quotidiane di ormone (rec)FSH con una singola iniezione sottocutanea di Elonva nella COS per lo sviluppo follicolare multiplo e la gravidanza in un programma di ART (vedere paragrafo 4.2).

Il peso corporeo è un fattore determinante di esposizione alla corifollitropina alfa. L'esposizione alla corifollitropina alfa dopo una singola iniezione sottocutanea è 665 ore*ng/mL (AUC, 426-1.037 ore*ng/mL¹) ed è simile dopo la somministrazione di 100 microgrammi di corifollitropina alfa in donne con un peso corporeo inferiore o uguale a 60 kg e di 150 microgrammi di corifollitropina alfa in donne con un peso corporeo superiore a 60 kg.

Assorbimento

Dopo una singola iniezione sottocutanea di Elonva, la concentrazione sierica massima di corifollitropina alfa è 4,24 ng/mL (2,49-7,21 ng/mL¹) ed è raggiunta 44 ore (35-57 ore¹) dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta è del 58% (48-70%¹).

Distribuzione

La distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di corifollitropina alfa sono molto simili a quelli delle altre gonadotropine, come FSH, hCG e LH. Dopo l'assorbimento a livello ematico, la corifollitropina alfa viene distribuita principalmente alle ovaie e ai reni. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è 9,2 l (6,5 -13,1 l¹). L'esposizione alla corifollitropina alfa aumenta in proporzione alla dose nel range compreso tra 60 microgrammi e 240 microgrammi.

Eliminazione

La corifollitropina alfa ha un'emivita di eliminazione di 70 ore (59-82 ore¹) e una clearance di 0,13 L/h (0,10 -0,18 L/h¹). La via di eliminazione principale della corifollitropina alfa è quella renale e il tasso di eliminazione può essere ridotto nelle pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il metabolismo epatico contribuisce in misura inferiore all'eliminazione della corifollitropina alfa.

Altre popolazioni speciali

Compromissione epatica

Benché non siano disponibili dati relativi a pazienti con compromissione epatica, è improbabile che questa incida sul profilo farmacocinetico della corifollitropina alfa.

Popolazione pediatrica

¹ Range previsto per il 90 % dei soggetti.

In uno studio su adolescenti di sesso maschile di età compresa tra 14 e meno di 18 anni con ipogonadismo ipogonadotropo (n=17) a cui sono stati somministrati 100 microgrammi (peso corporeo inferiore o pari a 60 kg) o 150 microgrammi (peso corporeo superiore a 60 kg) di Elonva una volta ogni due settimane, le concentrazioni medie sieriche di Elonva (due settimane dopo la somministrazione) erano di 591 ng/mL quando Elonva era somministrato da solo, e di 600 ng/mL quando Elonva era somministrato in associazione a hCG (due volte alla settimana). Le concentrazioni sieriche di Elonva erano comparabili tra i partecipanti che avevano ricevuto dosi da 100 microgrammi e 150 microgrammi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi singole e ripetute.

Gli studi di tossicologia sulla riproduzione condotti nei ratti e nei conigli hanno indicato che la corifollitropina alfa non influisce negativamente sulla fertilità. La somministrazione di corifollitropina alfa nei ratti e nei conigli, prima e subito dopo l'accoppiamento e durante le prime fasi di gravidanza, ha generato embriotossicità. Nei conigli è stata osservata una teratogenicità, quando somministrata prima dell'accoppiamento. L'embriotossicità e la teratogenicità sono ritenute una conseguenza dello stato iperovulatorio dell'animale, che non è in grado di sopportare un numero di embrioni superiore al tetto fisiologico. Per l'uso clinico di Elonva, la rilevanza di queste evidenze è limitata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Saccarosio
Polisorbato 20
Metionina
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Per comodità, la paziente può conservare il prodotto a una temperatura di 25°C o inferiore per un periodo di non oltre 1 mese.

Tenere la siringa nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Elonva è fornito in siringhe preriempite con raccordo *luerlock* da 1 mL (vetro idrolitico di tipo I), chiuse con uno stantuffo di elastomero bromobutilico e un tappo di gomma all'estremità. La siringa è

dotata di un sistema di sicurezza automatico per evitare punture da ago dopo l'uso ed è confezionata insieme a un ago per iniezione sterile. Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.

Elonva è disponibile in confezioni da 1 siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare Elonva se la soluzione non è limpida.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 gennaio 2010
Data del rinnovo più recente: 22 agosto 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG mese AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

MSD Biotech B.V.
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Paesi Bassi

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).