ГИ RB
9164 -2022

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата Элонва®/Elonva®

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: Элонва®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Корифоллитропин альфа

СОСТАВ
Каждый предварительно заполненный шприц содержит 100 мкг или 150 мкг корифоллитропина альфа в 0,5 мл раствора для инъекций.
Действующее вещество: корифоллитропин альфа.
Вспомогательные вещества: натрия цитрат дигидрат, сахароза, L-метионин, полисорбат 20, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций.

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 инъекции (т.е. практически «не содержит» натрия).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «04» 10 2022 № 1334

ФОРМА ВЫПУСКА
Раствор для подкожного введения

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
Половые гормоны и модуляторы половой системы. Гонадотропины. **Код АТС** G03GA09

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) в комбинации с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ), с целью образования множественных фолликулов у женщин, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА
Лечение препаратом Элонва® должно быть инициировано под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении бесплодия.
Дозировка
При лечении женщин репродуктивного возраста доза препарата Элонва® подбирается в зависимости от массы тела и возраста.
Женщинам в возрасте до 36 лет включительно и с массой тела ≤ 60 кг рекомендованная доза составляет 100 мкг однократно.
Женщинам с массой тела > 60 кг (независимо от возраста) и женщинам в возрасте старше 36 лет и массой тела ≥50 кг рекомендованная доза составляет 150 мкг однократно.
Применение препарата у женщин старше 36 лет и массой тела менее 50 кг не изучалось.

		Масса тела		
		Менее 50 кг	50 – 60 кг	Больше 60 кг
Возраст	36 лет и моложе	100 мкг	100 мкг	150 мкг
	Старше 36 лет	Не изучалось	150 мкг	150 мкг

Рекомендуемые дозы препарата Элонва® установлены только для схем лечения в комбинации с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона, который применяется с 5-го или 6-го дня стимуляции (см. также разделы «Меры предосторожности», «Фармакодинамика»).
1-й день стимуляции:
Препарат Элонва® вводят однократно подкожно (предпочтительно под кожу живота) в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла.
5-й и 6-й день стимуляции:

НД РБ

9164 - 2022

Лечение антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона желательно начинать на *5-й или 6-й день* стимуляции, в зависимости от ответа яичников на стимуляцию, т. е. количества и размера растущих фолликулов. Также может понадобиться одновременное определение уровней эстрадиола в сыворотке крови. Антагонист ГнРГ используется с целью предупреждения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ).

8-й день стимуляции:

Через 7 дней после введения препарата Элонва®, (в 1-й день стимуляции) лечение может быть продолжено ежедневными инъекциями рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона ((р)ФСГ) до тех пор, пока не будут достигнуты определенные размеры фолликулов, соответствующие критериям для введения триггерной дозы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) (3 фолликула ≥ 17 мм).

Суточная доза (р)ФСГ зависит от ответа яичников, который должен регулярно контролироваться методом ультразвуковой диагностики с 5-го или 6-го дня стимуляции. Если ответ нормальный, то рекомендуемая суточная доза (р)ФСГ составляет 150 МЕ. День применения ХГЧ, в зависимости от ответа яичников, может не включать применения (р)ФСГ. Необходимый рост фолликулов в среднем достигается на девятый день лечения (период лечения – от 6 до 18 дней).

Как только будет наблюдаться 3 фолликула ≥ 17 мм, в тот же день или на следующий день назначается единичная инъекция ХГЧ, от 5 000 до 10 000 МЕ, для стимулирования окончательного созревания фолликулов. В случае избыточного ответа яичника см. рекомендации в разделе «Меры предосторожности», для снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Отдельные группы пациентов.

Нарушение функции почек. Клинические исследования у пациентов с нарушениями функции почек не проводились. Поскольку выведение корифоллитропина альфа может быть снижено у пациенток с нарушением функции почек, использование препарата Элонва® в таких случаях не рекомендуется (см. разделы «Меры предосторожности» и « Фармакокинетические свойства» в разделе «Фармакологические свойства»)

Нарушение функции печени. Хотя нет данных относительно пациентов с ослабленной печеночной функцией маловероятно влияние на выведение корифоллитропина альфа при нарушении функции печени.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

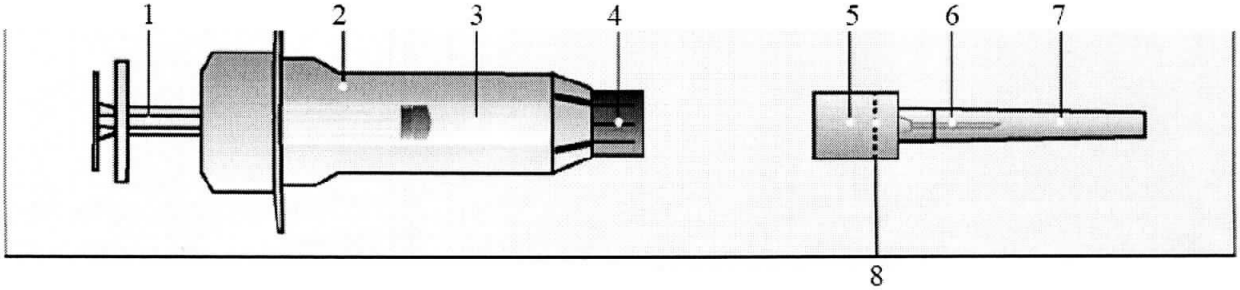
Дети. Применение препарата Элонва® у детей не соответствует показаниям.

Способ применения

Подкожная инъекция Элонва® может быть выполнена пациенткой самостоятельно или ее партнером, при условии, что она соответствующим образом проинструктирована специалистом. Самостоятельное введение Элонва® должно выполняться только пациенткой, которая достаточно мотивирована и обучена, а также может проконсультироваться со специалистом.

Рекомендации для пациентов по подготовке и выполнению подкожной инъекции.

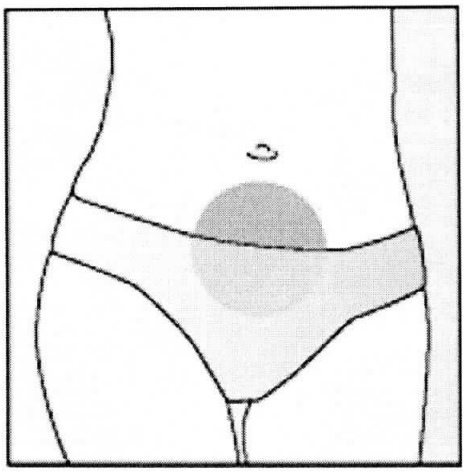
Компоненты шприца с иглой.



1. Поршень, 2. Шприц, 3. Раствор, 4. Колпачок шприца, 5. Колпачок иглы, 6. Игла, 7. Футляр иглы, 8. Перфорация

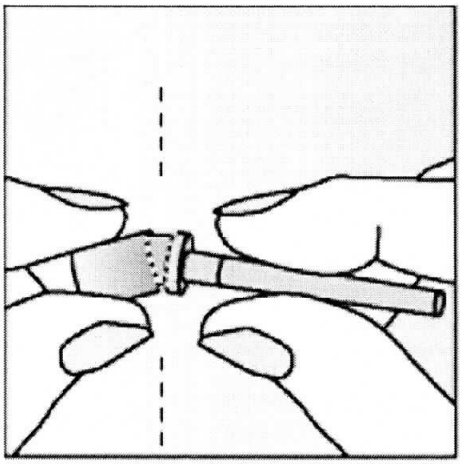
НД РБ
9164 -2022

Подготовка к инъекции



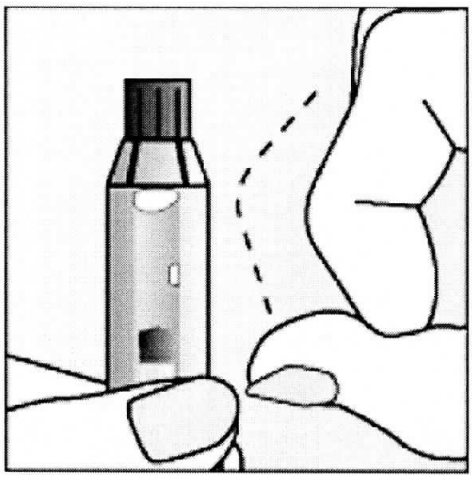
- 1

- Перед применением препарата вымойте руки с мылом и водой, высушите их.
-Протрите кожу в предполагаемом месте инъекции (область ниже пупка) дезинфицирующим средством (например, спиртом) с целью удаления бактерий с поверхности кожи.
- Обработайте кожу дезинфицирующим раствором в радиусе 5 см от предполагаемой точки выполнения инъекции. Подождите как минимум 1 минуту пока высохнет дезинфицирующий раствор.



2.

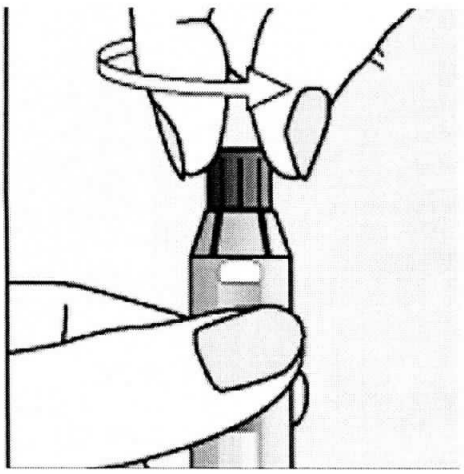
- Ожидая пока высохнет дезинфицирующий раствор, сломайте этикетку по линии перфорации и выньте иглу.
- Не снимайте футляр с иглы.
- Положите футляр иглы (содержащий иглу) на сухую чистую поверхность и приготовьте шприц.



3.

- Держите шприц колпачком вверх (вертикально).
- Осторожно постучите пальцем по шприцу, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх.

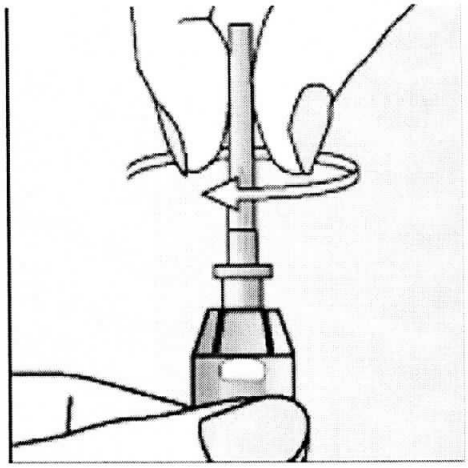
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



4.

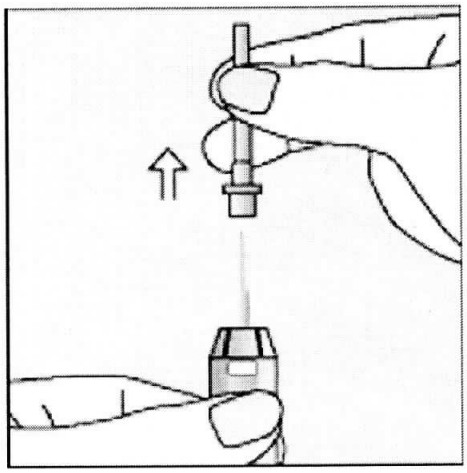
- Держите шприц вертикально.
- Открутите колпачок шприца против часовой стрелки.

НД РБ
9164 -2022



5.

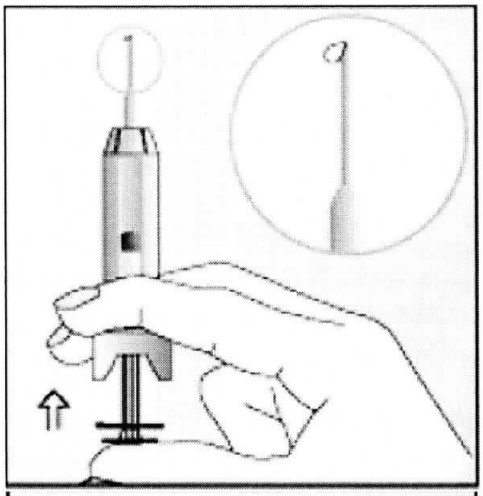
- Держите шприц вертикально.
- Прикрутите к нему колпачок иглы (содержащий иглу) по часовой стрелке.

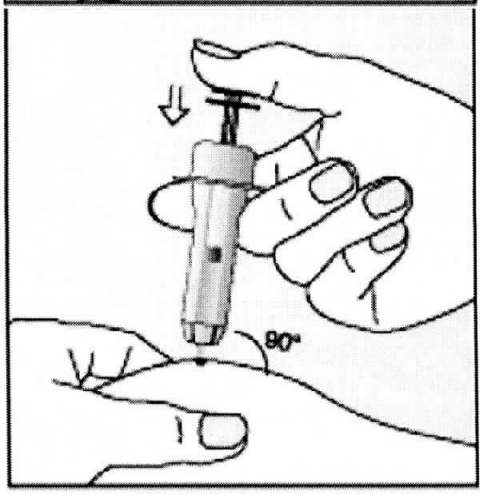


6.

- Держите шприц вертикально.
- Снимите футляр с иглы и выбросьте его.
- БУДЬТЕ ОСТОРОЖНЫ с иглой!

Инъекция





7.

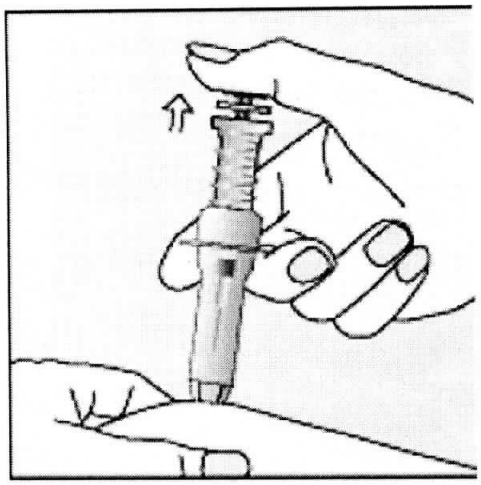
- Зажмите шприц между указательным и средним пальцами и держите его вертикально.
- Поместите большой палец на поршень.
- ОСТОРОЖНО нажмите на поршень, чтобы на кончике иглы появилась капелька раствора.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8.

- Большим и указательным пальцами соберите кожу в складку.
- Введите иглу под углом 90 °С в складку кожи.
- ОСТОРОЖНО надавливайте на поршень до упора.
- ДОСЧИТАЙТЕ ДО ПЯТИ, чтобы ввести весь раствор.

НД 26
9164 -2022



9.
- Уберите большой палец с поршня.
- Игла автоматически уберется в шприц и будет заблокирована.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях (n=2 397) наиболее частыми побочными реакциями во время лечения препаратом Элонва® были: чувство дискомфорта (6,0%) в области малого таза, синдром гиперстимуляции яичников (4,3%) (см. раздел «Меры предосторожности»), головная боль (4,0%), боль в области малого таза (2,9%), тошнота (2,3%), усталость (1,5%), жалобы со стороны молочных желез (включая болезненность) (1,3%).
Ниже представлены основные побочные реакции, возникавшие в ходе клинических исследований у женщин, проходивших лечение препаратом Элонва®, согласно классу системы органов и частоте возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1 000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000) и очень редко (< 1/10 000). В каждой группе серьезность побочных реакций указана в порядке убывания.
Нарушения со стороны психики: нечасто – изменения настроения.
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение.
Нарушения со стороны сосудистой системы: нечасто – приливы жара.
Нарушения со стороны ЖКТ: часто – тошнота; нечасто – вздутие живота, рвота, диарея, запор.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто – боль в спине.
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния: нечасто – спонтанный аборт.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – СГЯ, боль в малом тазу, дискомфорт в малом тазу, чувствительность со стороны молочных желез; нечасто – перекрут яичника, боль в придатках матки, преждевременная овуляция, боль в молочных железах.
Нарушения общего состояния и связанные со способом применения препарата: часто – усталость; нечасто – гематома в месте инъекции, боль в месте инъекции, раздражение.
Обследования: нечасто – повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ.
Травмы, отравления, осложнения процедур: нечасто – боль во время процедуры.
Описание отдельных побочных реакций
Кроме того, сообщалось о случаях внематочной беременности и многоплодной беременности. Считается, что эти случаи связаны с ВРТ или с последующей беременностью.
В редких случаях тромбоэмболизм был ассоциирован с лечением препаратом Элонва®, как и при терапии другими гонадотропинами.
В пост-маркетинговом периоде сообщалось о реакциях гиперчувствительности, как локальных, так и генерализованных, включая сыпь.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ
9164 -2022

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- опухоли яичника, молочной железы, матки, гипофиза или гипоталамуса;
- патологическое вагинальное кровотечение (не связанное с менструацией) неустановленной/не диагностированной этиологии;
- первичная недостаточность яичников;
- кисты яичников или увеличение яичников;
- фиброидные опухоли матки, при которых наступление и дальнейшее вынашивание беременности затруднено;
- пороки развития репродуктивных органов, при которых беременность невозможна;
- беременность;
- Факторы риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)
    - наличие в анамнезе синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ);
    - более чем 30 фолликулов ≥ 11 мм, измеренных методом ультразвукового исследования, как результат предшествующего цикла контролируемой стимуляции яичников;
    - базальное число антральных фолликулов > 20;
    - синдром поликистоза яичников (СПЯ).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Взаимодействие препарата Элонва® с другими лекарственными средствами не изучалось. Корифоллитропин альфа не является субстратом для изоферментов цитохрома Р450, поэтому не ожидается метаболического взаимодействия с другими препаратами.
Элонва® может привести к получению ложного положительного результат ХГЧ теста на беременность, в случае если тест выполнен во время ВРТ цикла стимуляции яичников. Это может быть связано с кросс-реактивностью некоторых ХГЧ тестов на беременность с карбокси-терминальным пептидом бета субъединицы Элонвы®

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Оценка бесплодия перед началом лечения.
Перед началом лечения необходимо надлежащим образом установить причины бесплодия у пары. В частности, женщина должна быть обследована на гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, гиперпролактинемию, опухоли гипоталамуса и гипофиза, и ей должно быть назначено соответствующее лечение. Также перед началом лечения препаратом Элонва® следует оценить медицинские состояния, при которых противопоказана беременность.
Дозировка на протяжении цикла стимуляции.
Препарат Элонва® предназначен только для однократного подкожного введения. Во время того же цикла не следует назначать дополнительные инъекции препарата Элонва®.
До 8-го дня стимуляции после применения препарата Элонва® не следует дополнительно вводить препараты, содержащие (р)ФСГ.
Нарушение функции почек.
У пациентов с нарушением функции почек может быть снижена скорость выведения корифоллитропина альфа. Поэтому у этих женщин применение препарата Элонва® не рекомендуется.
Нерекомендованное применение в протоколе с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона.
Опыт применения препарата Элонва® в комбинации с агонистом гонадотропин-рилизинг-

НД РБ

9164 -2022

гормона ограничен. Результаты небольшого неконтролированного исследования указывают на более выраженный ответ со стороны яичников, чем при применении в комбинации с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона.

В связи с этим не рекомендуется применять препарат Элонва® в комбинации с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ).

СГЯ отличается от неосложненного увеличения яичников. Клинические признаки и симптомы СГЯ легкой и средней степени следующие: боль в животе, тошнота, диарея, увеличение яичников (от незначительного до среднего), киста яичников. Тяжелая степень СГЯ может представлять угрозу для жизни. Клиническими признаками и симптомами СГЯ тяжелой степени являются большие кисты яичников, острая боль в животе, асцит, плевральный выпот, гидроторакс, одышка, олигурия, гематологические нарушения, увеличение массы тела. В редких случаях развитие СГЯ может привести к венозной или артериальной тромбоэмболии. Также сообщалось о связи СГЯ и транзиторных патологических изменений функциональных проб печени, указывающих на нарушение функции печени с/без морфологических изменений при биопсии печени.

СГЯ может быть следствием применения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) или беременности (эндогенный ХГЧ). Ранний синдром гиперстимуляции яичников обычно развивается в течение 10 дней после введения ХГЧ и может сопровождаться избыточным ответом яичников на стимуляцию гонадотропином. Поздний синдром гиперстимуляции яичников развивается более чем через 10 дней после введения ХГЧ – как следствие гормональных изменений при беременности. Учитывая риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, пациенток следует наблюдать в течение, по крайней мере, 2 недель после введения ХГЧ.

У женщин с известными факторами риска интенсивного ответа яичников может быть особая склонность к развитию СГЯ во время или после лечения препаратом Элонва®. Состояние женщин, получающих первый цикл стимуляции яичников, у которых факторы риска известны только частично, рекомендовано тщательно наблюдать относительно ранних признаков и симптомов СГЯ. Для снижения риска возникновения синдрома гиперстимуляциияи яичников (СГЯ) следуйте текущей клинической практике во время вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Соблюдение рекомендуемой дозы препарата Элонва и режима лечения, а также тщательный мониторинг реакции яичников очень важны для снижения риска возникновения СГЯ.

С целью контроля развития синдрома гиперстимуляции яичников, ультразвуковой мониторинг развития фолликулов должен быть проведен до лечения и регулярно во время лечения . Может быть целесообразным одновременное определение сывороточных уровней эстрадиола. В программах вспомогательных репродуктивных технологий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников повышен при наличии 18 и более фолликулов диаметром 11 мм или более. Если возникает СГЯ необходимо провести стандартное и соответствующее лечение.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Перекрут яичника

Сообщалось о перекруте яичника после лечения гонадотропинами, включая препарат Элонва®. Перекрут яичника может быть связан с другими состояниями, такими как СГЯ, беременность, ранее проводившееся хирургическое вмешательство в брюшной полости, перекрут яичника в анамнезе, а также кисты яичника в анамнезе или в настоящее время. Повреждение яичника вследствие ослабления кровотока может быть предупреждено, если диагноз установлен своевременно и немедленно устранен перекрут.

Многоплодная беременность и роды

При применении всех гонадотропинов, включая препарат Элонва®, наблюдались случаи многоплодной беременности и рождения нескольких детей. Женщину и ее партнера перед началом лечения следует информировать о потенциальных рисках для матери (осложнения беременности и родов) и новорожденного (низкая масса тела при рождении). При лечении методами вспомогательных репродуктивных технологий риск многоплодной

НД РБ
9164 -2022

беременности в основном зависит от числа перенесенных эмбрионов.

Внематочная беременность

У бесплодных женщин, которым предложено лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий, повышена частота внематочной беременности. Очень важно провести ультразвуковое исследование на ранних сроках беременности, чтобы подтвердить маточную и исключить внематочную беременность.

Врожденные пороки

Частота врожденных пороков после вспомогательных репродуктивных технологий несколько выше, чем после естественного оплодотворения. Это связывают с особенностями родителей (например, возраст женщины, свойства спермы) и повышенной частотой многоплодной беременности.

Опухоль яичников и других репродуктивных органов

У женщин, многократно получавших различные схемы лечения по поводу бесплодия, описаны случаи развития опухолей (доброкачественных и злокачественных) яичников и других органов репродуктивной системы. Не установлено, может ли лечение гонадотропинами привести к повышению риска развития таких опухолей у бесплодных женщин.

Сосудистые осложнения

Сообщалось о тромбоэмболических осложнениях (связанных или не связанных с СГЯ) после лечения гонадотропинами, включая препарат Элонва®.

Внутрисосудистый тромбоз, как венозных, так и артериальных сосудов, может приводить к ослаблению притока крови к жизненно важным органам или конечностям. У женщин с общепризнанными факторами риска тромбоэмболических осложнений, такими как личный или семейный анамнез, ожирение или тромбофилия, лечение гонадотропинами, включая препарат Элонва®, может способствовать дальнейшему повышению такого риска. При лечении таких женщин следует взвешивать пользу и риск применения гонадотропинов, включая препарат Элонва®. Следует отметить, что беременность сама по себе повышает риск развития тромбозов.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Беременность

Применение Элонва® в период беременности противопоказано.

Недостаточно клинических данных, чтобы исключить нежелательный исход беременности в случае непреднамеренного применения препарата.

При исследовании на животных была отмечена репродуктивная токсичность (см. «*Данные доклинических исследований*» в разделе «Фармакологические свойства»).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Кормление грудью

Применение Элонва® во время грудного вскармливания не показано.

Фертильность.

Препарат Элонва® показан для применения в репродуктивной медицине (см. раздел «Показания к применению»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Исследований влияния препарата на скорость реакций при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводили.

Препарат Элонва® может вызывать головокружение. В случае, если женщина чувствует головокружение, ей не рекомендуется управлять транспортным средством или работать с другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

НЦ РБ
9164 -2022

Введение более одной инъекции препарата Элонва® во время одного цикла или применение слишком высоких доз Элонва® и/или (р)ФСГ вероятнее всего увеличит риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. После введения препарата Элонва® не следует применять дополнительно препараты, содержащие ФСГ до 8-го дня стимуляции, поскольку также может повышаться риск развития СГЯ. (См. СГЯ в разделе «Меры предосторожности»)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика.

Корифоллитропин альфа – это стойкий стимулятор фолликулов с фармакодинамическими свойствами, аналогичными рекомбинантному ФСГ ((р)ФСГ), но с более продолжительной активностью по сравнению с ФСГ. Вследствие способности препарата инициировать и поддерживать рост множественных фолликулов на протяжении 1 недели, одна подкожная инъекция рекомендованной дозы препарата Элонва® может заменять ежедневные первые 7 инъекций любого (р)ФСГ в цикле лечения при контролированной стимуляции яичников (КСЯ). Долгая продолжительность активности ФСГ достигается путем добавления карбоксиконцевого пептида β-субъединицы ХГЧ к β-цепи человеческого ФСГ. Корифоллитропин альфа не обладает активностью, характерной для ЛГ/ХГЧ.

Клиническая эффективность и безопасность

В трех рандомизированных, двойных-слепых клинических исследованиях лечение препаратом Элонва® (разовая подкожная инъекция) в дозе 100 мкг (исследование ENSURE) или 150 мкг (исследования ENGAGE и PURSUE) на протяжении первых 7 дней КСЯ сравнивалось с лечением (р)ФСГ в суточных дозах 150, 200 или 300 МЕ, соответственно.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Подавление функции гипофиза антагонистом ГнРГ (ганиреликс ацетат инъекционный в суточной дозе 0,25 мг) проводилось в каждом клиническом исследовании.

В исследовании ENSURE 396 здоровых женщин с нормальной овуляцией (в возрасте от 18 до 36 лет и с массой тела 60 кг и меньше) получали на протяжении одного цикла лечение препаратом Елонва® (100 мкг) и для подавления функции гипофиза антагонистом ГнРГ (в рамках программы ВРТ). Первичной конечной точкой эффективности было количество полученных ооцитов. Средняя общая длительность стимуляции составляла 9 дней в обеих группах, указывая на необходимость двухдневного применения (р)ФСГ для полной стимуляции яичников начиная с 8-го дня (в этом исследовании (р)ФСГ применялся в день введения ХГЧ).

В исследовании ENGAGE 1 506 здоровых женщин с нормальной овуляцией (в возрасте от 18 до 36 лет и массой тела от 60 до 90 кг включительно) получали в течение одного цикла лечение препаратом Елонва® (150 мкг) и антагонистом ГнРГ (для подавления функции гипофиза) в рамках программы ВРТ. Первичной конечной точкой эффективности было показатель прогрессирующих беременностей и количество полученных ооцитов. Средняя общая длительность стимуляции составляла 9 дней в обеих группах, указывая на необходимость двухдневного применения (р)ФСГ для полной стимуляции яичников начиная с 8-го дня (в этом исследовании (р)ФСГ применялся в день введения ХГЧ).

В исследовании PURSUE 1 390 здоровых женщин с нормальной овуляцией (в возрасте от 35 до 42 лет и массой тела 50 кг и более) получали в течение одного цикла лечение препаратом Елонва® (150 мкг) и антагонистом ГнРГ (для подавления функции гипофиза) в рамках программы ВРТ. Первичной конечной точкой эффективности было количество наступивших беременностей. Средняя общая длительность стимуляции составляла 9 дней в обеих группах, указывая на необходимость двухдневного применения (р)ФСГ для полной стимуляции яичников начиная с 8-го дня (в этом исследовании (р)ФСГ применялся в день введения ХГЧ).

Количество полученных ооцитов

Во всех трех исследованиях лечение препаратом Элонва® (разовая инъекция 100 или 150 мкг) на протяжении первых 7 дней КСЯ сопровождалось большим количеством

НД РБ

9164 -2022

полученных ооцитов, чем при применении ежедневно вводимой суточной дозы (р)ФСГ. Однако отличия были в пределах предварительно установленных рамок соответствия (исследование ENGAGE и ENSURE) или не меньших граничных пределов эффективности (исследование PURSUE). См. Таблицу 1 ниже.

Таблица 1: Среднее количество полученных ооцитов в исследованиях ENSURE, ENGAGE и PURSUE (ITT-популяция)

Показатель	ENSURE (18-36 лет) (масса тела ≤ 60 кг)		ENGAGE (18-36 лет) (масса тела от 60 до 90 кг)		PURSUE (35-42 лет) (масса тела 50 кг и более)	
	Элонва® 100 мкг	(р)ФСГ 150 МЕ	Элонва® 150 мкг	(р)ФСГ 200 МЕ	Элонва® 150 мкг	(р)ФСГ 300 МЕ
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Среднее кол-во ооцитов	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Разница [95% ДИ]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5, 1,9]		0,5 [-0,2, 1,2]	

Беременность (циклы использования свежих яйцеклеток в исследованиях ENGAGE и PURSUE)

В исследовании ENGAGE не меньшая эффективность была продемонстрирована относительно показателя частоты прогрессирующей беременности при применении препарата Элонва® и (р)ФСГ, которая была определена как процентный показатель наличия минимум одного плода с сердцебиением (что оценивалось как минимум через 10 недель после переноса эмбриона).

В исследовании PURSUE не меньшая эффективность была продемонстрирована относительно частоты наступления беременности при применении препарата Элонва® и (р)ФСГ, которая была определена как процентный показатель наличия минимум одного плода с сердцебиением (что оценивалось на 5-6-й неделе после переноса эмбриона).

Полученные процентные показатели представлены в таблице 2 ниже.

Таблица 2: Результаты беременности в исследованиях ENGAGE и PURSUE с использованием свежих яйцеклеток (ITT-популяция)

Показатель	Свежие яйцеклетки в ENGAGE† (18-36 лет) (масса тела более 60 кг и менее 90 кг)			Свежие яйцеклетки в PURSUE‡ (35-42 лет) (масса тела 50 кг и больше)		
	Элонва® 150 мкг	(р)ФСГ 200 МЕ	Разница [95% ДИ]	Элонва® 150 мкг	(р)ФСГ 300 МЕ	Разница [95% ДИ]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Частота беременности (витальной)	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8, 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3, 1,4]
Частота беременности (развивающейся)	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8, 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1, 2,3]
Частота рождения ребенка*	35,6%	34,4%	1,3 [-3,5, 6,1]	21,3%	23,4%	-2,3 [-6,5, 1,9]

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ
9164 -2022

†Первичной конечной точкой эффективности в исследовании ENGAGE была развивающаяся беременность (по оценке через минимум 10 недель после переноса эмбриона).

‡ Первичной конечной точкой эффективности в исследовании PURSUE была частота витальной беременности, определенная как количество (процентный показатель) женщин беременных как минимум одним плодом и его сердечной активностью, подтвержденной с 5 по 6 неделю после переноса эмбриона.

*Частота рождения живого ребенка была вторичной конечной точкой эффективности в исследованиях ENGAGE и PURSUE.

В этих клинических исследованиях профиль безопасности при применении разовой инъекции препарата Элонва® был сопоставим с ежедневными инъекциями (р)ФСГ.

Беременность в циклах переноса замороженно-размороженного эмбриона (ПЗРЭ) в исследованиях ENGAGE и PURSUE.

В последующем исследовании ПЗРЭ для ENGAGE принимали участие женщины, у которых использовался как минимум 1 размороженный эмбрион как минимум через 1 год после криоконсервации. Среднее количество перенесенных эмбрионов в циклах ПЗРЭ ENGAGE составило 1,7 в каждой группе лечения.

В последующем исследовании ПЗРЭ для PURSUE принимали участие женщины, у которых использовался как минимум 1 размороженный эмбрион на протяжении двух лет после криоконсервации для этого исследования. Среднее количество перенесенных эмбрионов в циклах ПЗРЭ PURSUE составило 2,4 в каждой группе лечения. В этом исследовании также собирались данные о безопасности для детей, рожденных из криоконсервированных эмбрионов.

Максимальное количество ПЗРТ циклов было 5 и 4 в последующем ПЗРТ исследовании для ENGAGE и PURSUE, соответственно. Результаты беременности в перевых двух ПЗРТ циклах указаны в таблице 3 ниже.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республики Беларусь

Таблица 3: Результаты беременности в ПЗРТ циклах ENGAGE и PURSUE (ITT-популяция)

	ПЗРТ циклы ENGAGE (18-36 лет) (масса тела более 60 кг и менее или равно 90 кг)						**ПЗРТ циклы PURSUE (35-42 лет) (масса тела 50 кг и более)**					
	Элонва® 150 мкг			(р)ФСГ 200 МЕ			Элонва® 150 мкг			(р)ФСГ 300 МЕ		
	n	**N**	**%**	**n**	**N**	**%**	**n**	**N**	**%**	**n**	**N**	**%**
Цикл 1[a] ПЗРТ												
Наступившая беременность	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Рождение живого ребенка	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
Цикл 2[a] ПЗРТ												
Наступившая беременность	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Рождение живого ребенка	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = количество женщин с результатом; N = общее количество женщин

[a] на 1 перенос эмбриона.

Врожденная патология у детей, о которой сообщалось после цикла ПЗРТ.

После применения препарата Элонва был рожден 61 ребенок после цикла ПЗРТ в исследовании PURSUE и 607 детей были рождены после циклов ВРТ в комбинации исследований ENSURE, ENGAGE и PURSUE . Частота врожденных пороков развития

НД РБ

9164 - 2022

(большие и малые в сочетании) у детей после цикла ПЗРТ в исследовании PURSUE (16,4%) была такой же, как у детей после цикла ВРТ в комбинации исследований ENSURE, ENGAGE и PURSUE (16,8%).

Имунногенность

Из 2 511 женщин, получавших лечение препаратом Элонва® и сдавших тест на образование анитител после лечения, у 4 (0,16%) женщин было наличие антител (3 женщины получали препарат Элонва® 1 раз и 1 женщина – дважды). В каждом случае эти антитела были не-нейтрализующими и не влияли на ответ на стимуляцию или нормальные физиологические ответы системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Две из этих 4 женщин забеременели в тот же цикл лечения, когда были обнаружены антитела, что указывает на отсутствие клинического значения не-нейтрализующих антител, сформировавшихся после стимуляции препаратом Элонва®.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство относительно подачи результатов исследований применения препарата Элонва® в одной или более подгрупп детей при гипогонадотропном гипогонадизме (см. раздел «Способ применения и дозировка» относительно применения у детей).

Фармакокинетика.

Фармакокинетика корифоллитропина альфа изучалась после подкожного введения женщинам, которым проводится цикл лечения для КСЯ.

Поскольку после введения рекомендованной дозы период полувыведения препарата долгий, концентрации корифоллитропина альфа в сыворотке крови являются достаточными для поддержания роста множественных фолликулов на протяжении целой недели. Это оправдывает замену ежедневных первых 7 инъекций (р)ФСГ на разовую подкожную инъекцию препарата Элонва® при КСЯ для развития множественных фолликулов и наступления беременности в программах ВРТ (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Масса тела определяет дозу корифоллитропина альфа. Экспозиция препарата после разовой подкожной инъекции составляет 665 часов*нг/мл (AUC, 426-1, 037 часов*нг/мл (предполагаемый диапазон для 90% пациентов)) и одинакова при применении 100 мкг корифоллитропина альфа у женщин с массой тела ≤60 кг и 150 мкг у женщин с массой тела более 60 кг.

Абсорбция.

После однократного подкожного введения препарата Элонва®, максимальные сывороточные концентрации корифоллитропина альфа достигались через 44 часа (35–57 часов (предполагаемый диапазон для 90% пациентов)) и составляли 4,24 нг/мл (2,49 – 7,21 нг/мл (предполагаемый диапазон для 90% пациентов)). Абсолютная биодоступность составила 58% (48–70%) (предполагаемый диапазон для 90% пациентов).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Распределение.

Распределение, метаболизм и выведение корифоллитропина альфа сходны с таковыми других гонадотропинов, таких как ФСГ, ХГЧ и ЛГ. После попадания в кровь корифоллитропин альфа распределяется в основном в яичниках и почках. В равновесном состоянии объем распределения равен 9,2 л (6,5–13,1 л (предполагаемый диапазон для 90% пациентов). Экспозиция корифоллитропина альфа повышается пропорционально дозе при применении в диапазоне от 60 мкг до 240 мкг.

Выведение.

Период полувыведения корифоллитропина составляет 70 часов (59-82 часа (предполагаемый диапазон для 90% пациентов), а клиренс 0,13 л/ч (0,10–0,18 л/ч (предполагаемый диапазон для 90% пациентов)). Выведение корифоллитропина альфа осуществляется преимущественно почками, а скорость выведения может быть снижена у

НД РБ
9164 -2022

пациентов с нарушением функции почек. Печеночный метаболизм влияет в незначительной степени на выведение корифоллитропина альфа.

Отдельные группы пациентов

Нарушение функции печени

Нет данных относительно пациентов с нарушением функции печени, но маловероятно влияние такой патологии на выведение корифоллитропина альфа.

Данные доклинических исследований.

Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии специфического отрицательного воздействия у человека, что основано на общепринятых исследованиях токсичности разовой и повторных доз, а также фармакологии безопасности.

Исследования репродуктивной токсичности, проводившиеся на крысах и кролях, показали, что корифоллитропин альфа не оказывает нежелательного влияния на фертильность. Применение корифоллитропина у крыс и кролей перед спариванием и непосредственно после спаривания, а также на раннем периоде беременности, приводит к эмбриотоксичности. У кролей при применении препарата перед спариванием наблюдалась тератогенность. Эмбриотоксичность и тератогенность считаются следствием суперовуляторного состояния животных, при котором невозможно поддерживать количество эмбрионов, превышающих физиологический максимум. Значение этих данных для клинического применения препарата Элонва® не изучено в достаточной мере.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Основные физико-химические свойства: прозрачный водный раствор.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в картонной упаковке для защиты от света. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Допустимо хранение при температуре не выше 25°С не более 1 месяца.

УПАКОВКА

Раствор для подкожного введения по 100 мкг или 150 мкг корифоллитропина альфа. По 0,5 мл раствора в одноразовом шприце объемом 1 мл из бесцветного стекла типа I (ЕФ), с автоматической системой блокировки иглы. Одноразовый шприц с одной стороны закупорен навинчивающимся пластиковым колпачком с резиновой прокладкой, с другой стороны – пластиковым поршнем с накрученной на нем резиновой поршневой пробкой.

По 1 одноразовому, предварительно заполненному шприцу в комплекте с 1 стерильной иглой в индивидуальной стерильной упаковке помещают в прозрачный пластиковый контейнер, закрытый мембраной из бумаги. 1 прозрачный пластиковый контейнер вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Н.В. Органон, Нидерланды
N.V. Organon, The Netherlands

АДРЕС

Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, The Netherlands
Клоосстерштраат 6; 5349 AB, Осс, Нидерланды.

НД РБ

9164 -2022

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Органон Сентрал Ист ГмбХ, Вейштрассе 20 6006 Люцерн , Швейцария
Organon Central East GmbH, Weystrasse 20, 6006 Luzern, Switzerland

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь