



אפריל 2020

רופאה נכבד/ה,
רוקח/ת נכבד/ה,

Elonva 100 mcg /0.5 ml & Elonva 150 mcg/0.5 ml : הנדון:

אלונבה 100 מק"ג/0.5 מ"ל ואלונבה 150 מק"ג/0.5 מ"ל

Dosage Form: Solution for Injection

Composition: Corifollitropin Alfa 100 mcg/0.5 ml , 150 mcg/0.5ml

חברת מרק שארפ ודוהם (MSD) ישראל מבקשת ליידע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של אלונבה 100 מק"ג/0.5 מ"ל ואלונבה 150 מק"ג/0.5 מ"ל.

לשון ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Controlled Ovarian Stimulation (COS) in combination with a GnRH antagonist for the development of multiple follicles in women participating in an Assisted Reproductive Technology (ART) program.

עדכון העלון כולל שינויים בפרק משטר המינון וכן עדכוני בטיחות אחרים כמפורט להלן.

עדכונים מהותיים בעלון לרופא¹:

טקסט מהותי שהתווסף מודגש בקו תחתון, טקסט שנמחק מהעלון לרופא מסומן בקו חוצה)

4.2 Posology and method of administration

משטר המינון עודכן להוספת פרמטר של גיל והוספת תת קטגוריה של משקל בקביעת המנה.

In the treatment of women of reproductive age, the dose of Elonva is based on weight and age.

- A single 100-microgram dose is recommended in women who weigh less than or equal to 60 kilograms and who are 36 years of age or younger.
- A single 150-microgram dose is recommended in women:
 - who weigh more than 60 kilograms, regardless of age.
 - who weigh 50 kilograms or more and who are older than 36 years of age.

Women older than 36 years of age who weighed less than 50 kilograms were not studied.

		<u>Body Weight</u>		
		<u>Less than 50 kg</u>	<u>50 – 60 kg</u>	<u>More than 60 kg</u>
<u>Age</u>	<u>36 years or younger</u>	<u>100 micrograms</u>	<u>100 micrograms</u>	<u>150 micrograms</u>
	<u>Older than 36 years</u>	<u>Not studied.</u>	<u>150 micrograms</u>	<u>150 micrograms</u>

The recommended doses of Elonva have only been established in a treatment cycle with a GnRH antagonist that was administered from stimulation day 5 or day 6 onwards (see also sections 4.1, 4.4, and 5.1).

...

In women with a body weight ≤ 60 kilograms a single dose of 100 micrograms should be administered.

In women with a body weight > 60 kilograms a single dose of 150 micrograms should be administered.

The recommended doses of Elonva have only been established in a treatment regimen with a GnRH antagonist (see also section 4.1 and 4.4).

...

4.3 Contraindications

...

-Risk factors for OHSS

-Polycystic ovarian syndrome (PCOS).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

• ~~— Elonva has not been studied in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). In these women the use of Elonva is not recommended.~~

• ~~— The ovarian response was shown to be higher after treatment with Elonva than after treatment with daily recFSH. Therefore, women with known risk factors for a high ovarian response may be especially prone to the development of OHSS during or following treatment with Elonva. For women having their first cycle of ovarian stimulation, for whom risk factors are only partially known, careful monitoring for potential ovarian hyperresponse is recommended.~~

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)

OHSS is a medical event distinct from uncomplicated ovarian enlargement. Clinical signs and symptoms of mild and moderate OHSS are abdominal pain, nausea, diarrhoea, mild to moderate enlargement of ovaries and ovarian cysts. Severe OHSS may be life-threatening. Clinical signs and symptoms of severe OHSS are large ovarian cysts (prone to rupture), acute abdominal pain, ascites, pleural effusion, hydrothorax, dyspnoea, oliguria, haematological abnormalities and weight gain. In rare instances, venous or arterial thromboembolism may occur in association with OHSS.

Signs and symptoms ~~Transient liver function test abnormalities suggestive of hepatic dysfunction with or without morphologic changes on liver biopsy have also been reported in association with OHSS are stimulated.~~ OHSS may be caused by administration of human Chorionic Gonadotropin hCG and by pregnancy (endogenous hCG). Early OHSS usually

occurs within 10 days after hCG administration and may be associated with an excessive ovarian response to gonadotropin stimulation. ~~Usually, early OHSS resolves spontaneously with the onset of menses.~~ Late OHSS occurs more than 10 days after hCG administration, as a consequence of ~~(multiple)~~ the hormonal changes with pregnancy. Because of the risk of developing OHSS, patients should be monitored for at least two weeks after hCG administration.

Women with known risk factors for a high ovarian response may be especially prone to the development of OHSS following treatment with Elonva. For women having their first cycle of ovarian stimulation, for whom risk factors are only partially known, close observation for early signs and symptoms of OHSS is recommended.

Follow current clinical practice for reducing the risk of OHSS during Assisted Reproductive Technology (ART). Adherence to the recommended Elonva dose and treatment regimen and careful monitoring of ovarian response is important to reduce the risk of OHSS.

~~To minimise monitor~~ the risk of OHSS, ultrasonographic assessments of follicular development ~~and/or determination of serum estradiol levels~~ should be performed prior to treatment and at regular intervals during treatment; the concurrent determination of serum oestradiol levels may also be useful. In ART there is an increased risk of OHSS with 18 or more follicles of 11 mm or more in diameter. ~~When there are 30 or more follicles in total it is advised to withhold hCG administration.~~

~~Depending on the ovarian response, the following measurements can be used to prevent OHSS:~~

- ~~• withhold further stimulation with a gonadotropin for a maximum of 3 days (coasting);~~
- ~~• delay triggering final oocyte maturation with hCG administration until estradiol levels stabilize or decrease;~~
- ~~• administer a dose lower than 10,000 IU of hCG for triggering final oocyte maturation, e.g. 5,000 IU hCG or 250 micrograms rec hCG (which is equivalent to approximately 6,500 IU);~~
- ~~• cryopreserve all embryos for future transfer;~~
- ~~• withhold hCG and cancel the treatment cycle.~~

~~For luteal phase support, administration of hCG should be avoided.~~

~~careful monitoring of ovarian response is important to minimise the risk of OHSS. If OHSS develops, standard and appropriate management of OHSS should be implemented and followed.~~

Ovarian torsion

Ovarian torsion has been reported after treatment with gonadotropins, including Elonva. Ovarian torsion may be related to other conditions, such as OHSS, pregnancy, previous abdominal surgery, past history of ovarian torsion, and previous or current ovarian cysts. Damage to the ovary due to reduced blood supply can be limited by early diagnosis and immediate detorsion.

...

Ectopic pregnancy

Infertile women undergoing ART and particularly IVF, often have tubal abnormalities, the an increased incidence of ectopic pregnancies might be increased. It is important to have early ultrasound confirmation that a pregnancy is intrauterine, and to exclude the possibility of extrauterine pregnancy.

...

Vascular complications

Thromboembolic events, both in association with and separate from OHSS, have been reported following treatment with gonadotropins, including Elonva. Intravascular

thrombosis, which may originate in venous or arterial vessels, can result in reduced blood flow to vital organs or the extremities. In women with generally recognized risk factors for thromboembolic events, such as a personal or family history, severe obesity (Body Mass Index > 30 kg/m²) or thrombophilia, treatment with gonadotropins may further increase this risk. In these women the benefits of gonadotropin administration need to be weighed against the risks. It should be noted, however, that pregnancy itself also carries an increased risk of thrombosis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

...

Elonva may cause a false positive hCG pregnancy test if the test is administered during the ovarian stimulation portion of the ART cycle. This may be due to cross-reactivity of some hCG pregnancy tests with the carboxy-terminal peptide of the beta subunit of Elonva.

4.8 Undesirable effects

תופעות הלוואי הבאות הוספו לטבלת תופעות הלוואי שבעלון לרופא:

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Immune system disorders	Not known	<u>Hypersensitivity reactions, both local and generalised, including rash</u>
Psychiatric disorders	Uncommon	<u>Mood swings</u>
Vascular disorders	Uncommon	<u>Hot flush</u>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	<u>Back pain</u>
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Uncommon	<u>Abortion spontaneous</u>
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	<u>Adnexa uteri pain, premature ovulation, breast pain</u>
General disorders and administration site conditions	Uncommon	<u>Injection site haematoma, injection site pain, irritability</u>
Investigations	Uncommon	<u>Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased</u>
Injury, poisoning and procedural complications	Uncommon	<u>Procedural pain</u>

....

Description of selected adverse reactions

In addition, ectopic pregnancy, ~~miscarriage~~ and multiple gestations have been reported. These are considered to be related to the ART procedure or subsequent pregnancy. In rare instances, thromboembolism has been associated with Elonva therapy as with other gonadotropins.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

פרק 5.1 עודכן באופן נרחב להצגת אנליזת נתונים קליניים ממחקרים ENGAGE ,ENSURE .PURSUE.

כמו כן, נוסף תת סעיף בנוגע ל –Immunogenicity:

Immunogenicity

Of the 2,511 women treated with Elonva who were evaluated for the formation of post-treatment antibodies, four (0.16%) had evidence of antibody formation, including three who had been exposed once to Elonva and one who had been exposed twice to Elonva. In each case, these antibodies were non-neutralizing and did not interfere with the response to stimulation or the normal physiologic responses of the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian (HPO) axis. Two of these four women became pregnant during the same treatment cycle in which antibodies were detected, suggesting that the presence of non-neutralizing antibodies after stimulation with Elonva is not clinically relevant.

5.2 Pharmacokinetic properties

המידע בפרק 5.2 עודכן. ראו עלון לרופא, למידע המעודכן.

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן¹ :

(טקסט מהותי שהתווסף מודגש בקו תחתון, טקסט שנמחק מהעלון לרופא מסומן בקו חוצה)

2. לפני שימוש באלונבה

2.1 אל להשתמש באלונבה אם:

- ...
- יש לך גורם סיכון לתסמונת גירוי יתר שחלתי (OHSS) (הינה בעיה רפואית חמורה אשר עשויה לקרות כאשר השחלות מגורות יתר על המידה. ראי למטה לצורך הסבר נוסף).
- יש לך תסמונת שחלות פוליציסטיות (PCOS)

2.2 אזהרות מיוחדות בנוגע לשימוש באלונבה

תסמונת גירוי יתר שחלתי (OHSS)

ייתכן כי טיפול בהורמונים גונדוטרופיים כמו **אלונבה** עשוי לגרום לתסמונת גירוי יתר שחלתי (OHSS). זהו מצב רפואי חמור שבו הביציות הגדולות בתוך השחלות מגורות יתר על המידה והזקיקים הגדלים נעשים גדולים ונעשות גדולות יותר מהרגיל. במקרים נדירים, גירוי יתר שחלתי חמור עשוי להיות מסכן חיים. **מגדלן הרגיל**. מצב זה עשוי להתבטא בנפיחות חמורה בבטן ובכאבי בטן, בחילה או שלשול. על כן, חשוב מאוד שתהיי תחת השגחה צמודה של הרופא שלך. כדי לבדוק את השפעות הטיפול, הרופא שלך יבצע בדיקות בדרך-כלל סריקות אולטראסאונד של השחלות שלך. הרופא שלך עשוי לבדוק גם את רמות ההורמונים בדם וניתן לאסוף דגימות דם או שתן באופן סדיר (ראי גם סעיף 4).

OHSS גורם להצטברות נוזלים פתאומית באיזור הבטן והחזה ועלול לגרום להיווצרות של קרישי דם. צרי

קשר עם הרופא שלך מיד אם יש לך:

- נפיחות חמורה בבטן וכאב באיזור הבטן
- הרגשת בחילה
- הקאה
- עלייה פתאומית במשקל כתוצאה מצבירת נוזלים
- שלשול
- ירידה במתן שתן
- קושי לנשום

תסביב שחלה

תסביב שחלה הינו סיבוב של השחלה. סיבוב של השחלה עלול לגרום להפסקת זרימת הדם אל השחלה.

...
לפני תחילת הטיפול בתרופה זו, ספרי לרופא שלך אם:

- היה לך אי פעם בעבר תסמונת גירוי יתר של השחלות (OHSS)
- הינך בהריון או חושבת שאת עשויה להיות בהריון
- היה לך בעבר ניתוח בטן
- היה לך בעבר סיבוב של השחלה
- היה לך בעבר או יש לך ציסטות בשחלה או בשחלות.

...

קריש דם (פקקת)
הטיפול בהורמונים גונדוטורפיים כמו אלונובה (בדומה להיריון), עלול להגדיל את הסיכון לפתח קריש דם (פקקת). ללקות בפקקת (בדומה להיריון). פקקת היא היווצרות של קריש דם בכלי דם.

- קרישי דם עלולים להוביל למצבים רפואיים חמורים, כגון:
- חסימה, המופיעה בדרך כלל ברגליים או בריאות שלך (תסחיף ריאתי)
 - שבץ
 - התקף לב
 - בעיות בכלי הדם (טרומבופלביטיס – דלקת וריד פקקתית)
 - חסר בזרימת דם (פקקת בוריד עמוק – DVT) אשר עלול לגרום לאובדן של הזרוע או הרגל שלך.
- ...

גידולים בשחלה וגידולים אחרים של מערכת הרבייה
היו דיווחים על גידולים בשחלה וגידולים אחרים של מערכת הרבייה בנשים שעברו טיפולי פוריות. לא ידוע אם טיפול בתרופות לפוריות מעלה את הסיכון לגידולים אלה בנשים לא פוריות.

- מצבים רפואיים אחרים
בנוסף, לפני תחילת הטיפול בתרופה זו, ספרי לרופא שלך אם:
- יש לך מחלת כליות.
 - יש לך בעיות בבלוטת יותרת מוח שאינה בשליטה או בעיות בהיפותלמוס.
 - יש לך תת-פעילות של בלוטת התריס (היפותירואידיזם).
 - יש לך בלוטות אדרנל שאינן פועלות כהלכה (אי-ספיקה אדרנו-קורטיקלית).
 - יש לך רמות גבוהות של פרולקטין בדם (היפרפרולקטינימיה).
 - יש לך מצבים רפואיים אחרים (לדוגמא, סוכרת, מחלת לב, או כל מחלה ארוכת טווח אחרת).
 - נאמר לך על ידי רופא כי הריון עלול להיות מסוכן בשבילך.

2.3 נטילת תרופות אחרות
אם הנך מבצעת בדיקת הריון בעת טיפולי הפוריות עם אלונובה, יתכן שהבדיקה תראה באופן שגוי שהינך בהריון. הרופא שלך ימליץ לך ממתני ניתן להתחיל לבצע את בדיקות ההריון. במידה וקיבלת תשובה חיובית בבדיקת ההריון, צרי קשר עם הרופא שלך.

3. כיצד תשתמשי באלונובה?

...
אלונובה משמשת לטיפול בנשים העוברות טיפולי פוריות דוגמת הפריה חוץ גופית (IVF). במהלך טיפול זה, הטיפול הזה נעשה שימוש באלונובה בשילוב עם תרופה למניעת ביץ מוקדם מדי (המכונה GnRH-אנטגוניסט), על מנת למנוע מהשחלה שלך לשחרר ביצית מוקדם מדי. בדרך כלל, מתחיל הטיפול בתכשיר GnRH-אנטגוניסט מתחיל בדרך כלל 54 עד 65 ימים לאחר הזרקה אלונובה. השימוש באלונובה בשילוב עם GnRH-אנטגוניסט (תרופה אחרת המונעת מהשחלה שלך לשחרר ביצית למניעת ביץ מוקדם מדי) אינו מומלץ. הוא עלול להוביל לגירוי יתר של השחלות שלך.

המינון המקובל בדרך כלל הוא
בטיפול בנשים בגיל הפוריות, המנה של אלונובה מבוססת על משקל וגיל.

- מנה בודדת של 100 מיקרוגרם מומלצת בנשים השוקלות 60 ק"ג או פחות ושהינן בנות 36 שנים או מתחת ל-36 שנים.
 - מנה בודדת של 150 מיקרוגרם מומלצת בנשים:
 - השוקלות מעל 60 ק"ג, ללא קשר לגיל.
 - השוקלות 50 ק"ג או יותר ושהינן מעל גיל 36 שנים.
- נשים מעל גיל 36 השוקלות פחות מ-50 ק"ג לא נחקרו.

<u>משקל גוף</u>			גיל
<u>מעל 60 ק"ג</u>	<u>50-60 ק"ג</u>	<u>פחות מ-50 ק"ג</u>	
<u>150 מיקרוגרם</u>	<u>100 מיקרוגרם</u>	<u>100 מיקרוגרם</u>	<u>36 שנים ומטה</u>
<u>150 מיקרוגרם</u>	<u>150 מיקרוגרם</u>	<u>לא נחקרו</u>	<u>מעל גיל 36 שנים</u>

אין לעבור על המנה המומלצת.

- אם משקל הגוף שלך הוא 60 קילוגרם או מתחת ל-60 קילוגרם, יש להזריק מנה בודדת של 100 מק"ג **אלונבה** באחד מן הימים הראשונים של המחזור החודשי שלך (דימום ווסתי) לפי הנחיות הרופא שלך.
- אם משקל הגוף שלך הוא מעל ל-60 קילוגרם, יש להזריק מנה בודדת של 150 מק"ג **אלונבה** באחד מן הימים הראשונים של המחזור החודשי שלך (דימום ווסתי) לפי הנחיות הרופא שלך.

...

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 100 נשים)-
(תופעות שהתווספו מסומנים בקו תחתון)

- עלייה באנזימי כבד
- כאבים לאחר החזרת ביצית
- כאבים פרוצדורליים
- שחרור ביצית מוקדם מידי (ביוץ מוקדם)
- כאב גב
- כאב בשדיים
- חבורה או כאב באזור ההזרקה
- עצבנות
- תנודות במצב הרוח
- גלי חום

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך על סמך מידע זמין)
- תגובות אלרגיות (תגובות של רגישות יתר, גם מקומיות או כלליות, כולל פריחה)

דווח גם על היריון מחוץ לרחם (הריון אקטופי), והריונות מרובי עוברים. תופעות לוואי אלה אינן נחשבות קשורות לשימוש ב**אלונבה**, אלא לטיפול פיריון (ART) Assisted Reproductive Technology או להריונות בעקבות טיפולי פיריון.

במקרים נדירים, הטיפול ב**אלונבה**, בדומה לגונדוטרופינים אחרים, קושר עם קרישי דם (תרומבוזיס) הנוצרים בתוך כלי הדם, ניתקים, ונוודדים בתוך זרם הדם עד לחסימת כלי דם אחר (תרומבואמבוליסם).

פרק הוראות שימוש: בפרק הוראות שימוש הורחבו ההנחיות בסמוך לאיורים 2 ו-3. ראו עלון לצרכן להנחיות העדכניות.

בעלונים לרופא ולצרכן היו עדכונים נוספים שאינם מהותיים ואינם נכללים בהודעה זו. העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום, חברת MSD, בטלפון 09-9533333.

אלונבה 100 מק"ג/ג"מ"ל ואלונבה 150 מק"ג/ג"מ"ל מופצות ע"י חברת נובולוג בע"מ.

בברכה,

סרפר מיכל

רוקחת ממונה, MSD ישראל