

**伊諾娃®注射液 100 微克/0.5 毫升**  
**Elonva® Solution for injection 100µg/0.5ml**

衛署菌疫輸字第 000904 號

**伊諾娃®注射液 150 微克/0.5 毫升**  
**Elonva® Solution for injection 150µg/0.5ml**

衛署菌疫輸字第 000903 號

**1. 品名:**

伊諾娃注射液100微克 / 0.5毫升

伊諾娃注射液150微克 / 0.5毫升

**2. 組成成份:**

每支預充針筒裝有0.5毫升注射溶液，分別含100微克及150微克之 corifollitropin alfa。Corifollitropin alfa是一種透過基因重組技術，在中國倉鼠卵巢細胞培養出來的醣蛋白。此基因重組技術是利用不添加抗生素、人類或動物來源蛋白質(無蛋白質)或其他人類或動物來源物質的化學設計細胞培養基。

詳細賦形劑明細請見6.1節。

**3. 劑型:**

注射液劑。

清澈透明水溶液。

**4. 臨床特性:**

**4.1 適應症:**

在婦女接受人工協助生殖技術計劃時，本品與性腺刺激素釋放激素拮抗劑(GnRH antagonist)併用，使用於控制下刺激卵巢，以誘導多個濾泡發育。

**4.2 用法用量:**

開始使用Elonva治療時，應在具有治療生殖問題經驗的醫師監督下進行。

**用量**

用於治療生育年齡女性，係依體重和年齡建議Elonva的使用劑量。

- 年齡在 36 歲(含)以下且體重 60 公斤以下(≤60kg)女性建議使用劑量為單劑 100 微克。
- 建議單劑 150 微克劑量使用於下列女性：
  - 不限年齡且體重為 60 公斤以上。
  - 年齡大於 36 歲且體重為 50 公斤(含)以上。

尚未針對年齡大於 36 歲且體重為 50 公斤以下的女性進行研究。

		體重		
		50 公斤以下	50 – 60 公斤	60 公斤以上
年齡	36 歲(含)以下	100 微克	100 微克	150 微克
	36 歲以上	未研究	150 微克	150 微克

上述建議劑量，目前只有在刺激療程第五或六日之後合併使用 GnRH 拮抗劑(GnRH antagonist)之療程被確立 (參見 4.1、4.4 及 5.1 節)。

**刺激療程第一日：**

Elonva應於月經週期之早期濾泡期，以單次皮下注射方式投與，最好是皮下注射於腹壁。

**刺激療程第五或六日：**

使用性腺刺激素釋放激素拮抗劑(GnRH antagonist)治療，應在刺激療程第五或第六日開始依卵巢反應而定，包括濾泡生長的數目、大小。同步檢測血清雌激素濃度也可能有幫助。GnRH拮抗劑可避免促黃體生成荷爾蒙(LH)早發性的激增。

**刺激療程第八日：**

在刺激療程第一日注射Elonva七天之後，受控制下卵巢刺激(Controlled Ovarian Stimulation, COS)

療法可能需要繼續施以每日注射(基因重組)濾泡刺激素((rec)FSH)直至達到誘發卵細胞成熟的標準(三個濾泡 $\geq$  17mm)。在刺激療程第五或六日以後需藉超音波檢定期監控卵巢反應，每天(rec)FSH使用劑量需視卵巢反應而定；反應正常者每日建議使用量為150國際單位(IU)之(rec)FSH。在投予人類絨毛膜性腺刺激素(hCG)當天，可不必投予(rec)FSH。一般而言，平均在治療的第九天(6至18天)便會達到足夠的濾泡發育。

當觀察到3個濾泡 $\geq$  17毫米時，即可於當天或第二天注射一劑5,000至10,000 IU的hCG，藉以誘發最終卵細胞成熟。如果出現卵巢過度反應的現象，請參見第4.4節中的建議，藉以降低發生卵巢過度刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的風險。

#### 特殊族群

腎功能受損：目前尚未曾針對腎功能不全的病人進行過任何臨床研究。由於在腎功能不全的病人中，corifollitropin alfa的排除速率可能會降低，因此並不建議對此類婦女使用Elonva (參見第4.4節與第5.2節)。

肝功能受損：雖然目前並沒有肝功能受損病人方面的資料，但肝功能受損不太可能會影響corifollitropin alfa的排除作用(參見第5.2節)。

#### 兒童

對兒童使用Elonva並不在核准適應症的範圍之內。

#### 用法

在經過醫師正確指導的情況下，可由婦女自己或其伴侶以皮下注射的方式施打Elonva。只有具有高度意願、受過適當訓練、並且經過專業指導的婦女才可自行施打Elonva。

### 4.3 禁忌：

- 對主成份或其他賦形劑過敏者(賦形劑參見 6.1 節)。
- 卵巢、乳房、子宮、腦下垂體或下視丘腫瘤病人。
- 不明原因的陰道異常(非月經)出血。
- 原發性卵巢衰竭。
- 卵巢囊腫或腫大。
- 不適合懷孕的子宮肌瘤。
- 不適合懷孕的生殖器官畸形。
  
- 卵巢過度刺激症候群(OHSS)的風險因子：
  - 曾有卵巢過度刺激症候群(OHSS)病史者。
  - 在先前的COS週期中，依據超音波檢查的結果，有超過30個濾泡 $\geq$ 11毫米。
  - 基礎卵巢濾泡(antral follicle)數大於20的病人。
  - 多囊性卵巢症候群(PCOS)。

### 4.4 警語及注意事項：

#### 在開始治療之前進行不孕評估

- 在開始治療之前，應先針對夫妻的不孕情形進行適當的診斷。尤其應針對婦女評估是否有甲狀腺機能低下、腎上腺皮質功能不足、高泌乳素血症、以及腦下垂體或下視丘腫瘤的問題，並施以適當的治療。在開始Elonva治療前，應評估禁止懷孕的醫療狀況。

#### 刺激療程間的劑量

- Elonva應以單次皮下注射為限。同一治療週期不應注射超過一次(參見4.2節)。
- 使用Elonva後至刺激療程第八日前，不應投與其他含FSH之產品(參見4.2節)。

#### 腎功能不全

- 腎功能不全之病人，因其對於corifollitropin alfa之排除速率可能降低(參見4.2及5.2節)，因此不建議使用本產品。

#### 不建議併用性腺刺激素釋放激素類似劑療程(GnRH agonist Protocol)

- Elonva與性腺刺激素釋放激素類似劑(GnRH agonist)合併使用的數據十分有限。因此，不建議Elonva與GnRH類似劑(GnRH agonist)合併使用(參見4.2節)。

#### 多囊性卵巢症候群(PCOS)

- 尚有多囊性卵巢症候群(PCOS)病人使用 **Elonva** 的研究，因此，此病症婦女勿使用(參見 4.3 節)。

#### 卵巢過度刺激症候群(OHSS)

- **OHSS** 是和單純無併發症的卵巢腫大不同的醫療事件。輕度和中度 **OHSS** 的臨床徵兆和症狀為腹痛、噁心、腹瀉和輕度至中度的卵巢腫大與卵巢囊腫。重度的 **OHSS** 會危及生命。重度 **OHSS** 的臨床徵兆和症狀為巨大卵巢囊腫、急性腹痛、腹水、肋膜積液、胸腔積水、呼吸困難、少尿、血液學異常和體重上升。少數 **OHSS** 案例可能併發靜脈或動脈血栓栓塞。暫時性肝功能檢查異常伴隨肝臟切片檢查有或無形態上的改變曾被通報與 **OHSS** 相關。

**OHSS** 可能會因投與人類絨毛膜性腺刺激素(hCG)和懷孕(內生性 hCG)而激發。早期 **OHSS** 好發於使用 hCG 後 10 日之內，可能伴隨卵巢對性腺刺激素(gonadotropin)的過度反應。晚期 **OHSS** 在使用 hCG 超過 10 日發生，原因多為妊娠荷爾蒙改變。因可能導致 **OHSS** 的風險，因此病人在投與 hCG 後皆應接受至少為期兩週的監測觀察。

已知有卵巢過度反應風險因子的婦女，在 **Elonva** 療程中或療程結束後有可能特別容易發生 **OHSS**。對於初次接受卵巢刺激療程的婦女，由於風險因素不明朗，應密切觀察卵巢過度刺激症候群(OHSS)的早期徵兆和症狀。

遵循目前實際的臨床治療，以降低人工協助生殖技術(ART)期間 **OHSS** 的風險。遵循 **Elonva** 的建議劑量與治療方案且謹慎觀察卵巢反應很重要，可降低 **OHSS** 的發生率。

為了監控 **OHSS** 的風險，在治療前及療程中皆應定期以超音波掃描評估濾泡發育；同步檢測血清雌激素濃度也可能有幫助。在實施 ART 時，當 18 個或以上的濾泡的直徑大於等於 11mm 時，有較高風險發生 **OHSS**。

遵循 **Elonva** 的建議劑量與治療方案且謹慎觀察卵巢反應很重要，可將 **OHSS** 的發生率降至最低。若發生 **OHSS**，應採取標準及適當的 **OHSS** 處置並追蹤。

#### 卵巢扭轉

- 在使用性腺刺激素，包括 **Elonva**，治療之後曾有發生卵巢扭轉的報告。卵巢扭轉可能和它的危險因子有關，如 **OHSS**、懷孕、先前的腹部手術、卵巢扭轉的過往病史、先前或目前患有卵巢囊腫、以及多囊性卵巢。早期診斷並立即施行復位手術可減少因血液供應減少所造成的卵巢損害。

#### 多胞胎懷孕與生產

- 所有性腺刺激素治療，包括 **Elonva**，都有導致多胞胎懷孕與生產的報告。婦女及其伴侶在治療前應被告知有關母親的危險(懷孕及生產併發症)和新生兒(體重過輕)的潛在風險。婦女接受 ART 過程中，發生多胞胎懷孕的風險主要與植入的胚胎數目有關。

#### 子宮外孕

- 接受 ART 的不孕婦女子宮外孕的機率增加。及早透過超音波掃描確認為子宮內懷孕非常重要，也可排除子宮外孕的可能。

#### 先天性畸形

- 透過 ART 孕育之胎兒發生先天性畸形的機率較自然受孕者稍高，原因可能來自於雙親的特性(例如懷孕的年齡和精蟲的品質)，及較高的多胞胎妊娠發生率有關。

#### 卵巢和生殖系統腫瘤

- 在接受多次療程不孕症治療的婦女，已有案例通報發生卵巢和生殖系統良性及惡性腫瘤。尚未確認使用性腺刺激素治療是否會增加不孕婦女罹患腫瘤的風險。

#### 血管併發症

- 在使用性腺刺激素，包括 **Elonva**，治療之後曾有與 **OHSS** 相關或無關的血栓栓塞事件的報告。源於靜脈或動脈的血管栓塞可導致流向重要器官(vital organ)或四肢的血流減少。具有一般已知血栓栓塞風險因子的女性如有個人或家族病史、極度肥胖、或罹患遺傳性血栓症，以性腺刺激素，包括 **Elonva**，治療時，可能會更增加發生血栓栓塞的風險。因此對此類女性投與性腺刺激素，包括 **Elonva**，治療時，應仔細權衡病人的利益與風險。另需注意的是，懷孕本身就會增加血栓形成的風險。

### **4.5 藥物交互作用和交互作用形式**

尚無 **Elonva** 和其他藥物之交互作用的研究。因 corifollitropin alfa 並非細胞色素 P450 (cytochrome P450)酶的受質，預期不會和其他藥物產生代謝交互作用。

若在人工協助生殖技術週期的卵巢刺激階段進行人類絨毛膜性腺刺激素(hCG)妊娠檢測，則 **Elonva** 可能會導致該檢測呈現偽陽性。這可能是因為有些 hCG 妊娠檢測與 **Elonva** β 次單位的梭基端肽(carboxy-terminal peptide)產生交叉反應所致。

### **4.6 懷孕和哺乳**

## 懷孕

Elonva 不可使用於懷孕婦女。若在懷孕期間不小心接觸到 Elonva 時，現有的臨床資料並不足以排除發生懷孕不良結果的可能性。在動物研究中曾觀察到出現生殖系統毒性的現象(參見第 5.3 節臨床前的安全性資料)。

## 餵哺母乳

在餵哺母乳期間不適合使用 Elonva。

### 4.7 對開車及機械操作的影響:

尚無開車及操作機械能力之影響的相關研究。Elonva 可能造成頭暈。應告知病人若發生頭暈時應避免開車及操作機械。

### 4.8 副作用:

臨床試驗中(N=2,397)，使用 Elonva 治療中最常見的副作用為骨盆不適感(6.0%)、OHSS(4.3%，參見 4.4 節)、頭痛(4.0%)、骨盆疼痛(2.9%)、噁心(2.3%)、疲勞(1.5%)和乳房壓痛(1.3%)。

下表顯示臨床試驗中婦女在接受 Elonva 治療時發生之主要不良反應。依據身體器官系統和發生頻率分類為：常見(≥1%，< 10%)，不常見(≥0.1%，< 1%)。

器官系統分類	發生頻率	副作用
精神方面異常	不常見	情緒波動
神經系統疾病	常見 不常見	頭痛 頭暈
血管異常	不常見	熱潮紅
胃腸道疾病	常見 不常見	噁心 腹脹、嘔吐、腹瀉、便秘
肌肉骨骼與結締組織異常	不常見	背痛
懷孕、產褥期和周產期狀況	不常見	流產
生殖系統和乳房異常	常見 不常見	OHSS、骨盆疼痛、骨盆不適、乳房壓痛 卵巢扭曲、子宮附件痛、提早排卵、乳房痛
全身性異常和施藥部位狀況	常見 不常見	疲勞 注射部位血腫、注射部位痛、煩躁不安
調查研究	不常見	丙胺酸轉胺酶上升、天門冬胺酸轉胺酶上升
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症	不常見	醫療處置造成的疼痛

曾有過敏性反應(局部性和全身性，包括皮疹)之上市後通報。

另外，子宮外孕和多胞胎懷孕亦有通報的案例且被認為與 ART 或之後受孕有關。

### 4.9 藥物過量:

在一個治療週期中注射超過 1 劑的 Elonva，或 Elonva 且/或(rec)FSH 劑量過高將會增加發生 OHSS 之風險。使用 Elonva 後至刺激療程第八日前，不應投與其他含 FSH 之產品，這可能會增加發生 OHSS 之風險。(有關 OHSS 請參見第 4.4 節)

## 5. 藥理性質

### 5.1 藥效性質

藥理分類: 性荷爾蒙及生殖系統調節劑，性腺刺激素。

ATC code: G03GA09

Corifollitropin alfa 是設計作為一持續型濾泡刺激素，其藥效特性和(rec)FSH 相同但活性更持久。因其效力能誘發且維持多濾泡發育一整週，單劑建議量的 Elonva 皮下注射足以取代 COS 療程中前七劑的每日(rec)FSH 之注射。FSH 能保有長期活性的原因在於將人類絨毛膜性腺刺激素(hCG)之  $\beta$  carboxy-terminal peptide 加進人類 FSH 的  $\beta$  鏈之中。

Corifollitropin alfa 並不會表現出任何內生性 LH/hCG 的活性。

#### 臨床試驗資訊:

在三項隨機、雙盲的臨床試驗(ENSURE、ENGAGE、及 PURSUE)中，在 COS 療程的起初七日，皮下注射單劑的 100 微克 Elonva(ENSURE 試驗)或 150 微克 Elonva (ENGAGE 及 PURSUE 試驗)分別相當於每日使用 150IU、200IU 或 300IU 之 recFSH。三項試驗中均使用 GnRH 拮抗劑(每

日劑量 0.25 毫克 ganirelix acetate 注射劑)抑制下視丘。。

ENSURE 試驗中，396 位 18 至 36 歲、體重 60 公斤或以下、排卵正常的健康女性，接受一週期 100 微克 Elonva 合併使用 GnRH 拮抗劑抑制下視丘，作為一次 ART 的一部份，主要療效指標為取卵數。兩組的總刺激活性期中位數均為 9 天，顯示從刺激第八天起須給予兩天 recFSH 以完成刺激排卵(此項試驗中在 hCG 當天給予 recFSH)。

ENGAGE 試驗中，1,506 位 18 至 36 歲、體重介於 60 公斤和 90 公斤之間、排卵正常的健康女性，接受一週期 150 微克 Elonva 合併使用 GnRH 拮抗劑抑制下視丘，作為一次 ART 的一部份，共同主要療效指標為持續懷孕率及取卵數。兩組的總刺激活性期中位數均為 9 天，顯示從刺激第八天起須給予兩天 recFSH 以完成刺激排卵(此項試驗中在 hCG 當天給予 recFSH)。

PURSUE 試驗中，1,390 位 35 至 42 歲、體重 50 公斤或以上、排卵正常的健康女性，接受一週期 150 微克 Elonva 合併使用 GnRH 拮抗劑抑制下視丘，作為一次 ART 的一部份，主要療效指標為健全懷孕率(vital pregnancy rate)，取卵數為關鍵次要療效指標。兩組的總刺激活性期中位數均為 9 天，顯示從刺激第八天起須給予一天 recFSH 以完成刺激排卵(此項試驗中在 hCG 當天沒有給予 recFSH)。

#### 取卵數

三項試驗中，在 COS 療程的起初七日，給予單劑的 100 微克 Elonva 或 150 微克，相較於給予每日單劑 recFSH，均有較高的取卵數，然而其差異值在事先定義的相等(ENGAGE 及 ENSURE)和不劣於(PURSUE)的範圍內。見下列表 1。

表 1: ENSURE、ENGAGE、及 PURSUE 試驗中取卵均數表  
意圖治療族群(ITT)

參數	ENSURE (18-36 歲) (體重≤60 公斤)		ENGAGE (18-36 歲) (60 公斤<體重≤90 公斤)		PURSUE (35-42 歲) (體重≥50 公斤)	
	100 微克 Elonva (N=268)	150IU recFSH (N=128)	150 微克 Elonva (N=756)	200IU recFSH (N=750)	150 微克 Elonva (N=694)	300IU recFSH (N=696)
平均卵數	13.3	10.6	13.8	12.6	10.7	10.3
差異(95% CI)	2.5 [1.2 ; 3.9]		1.2 [0.5 ; 1.9]		0.5 [-0.2 ; 1.2]	

#### ENGAGE 和 PURSUE 試驗中新鮮胚胎週期的懷孕率

ENGAGE 試驗結果顯示，Elonva 組的持續懷孕率不劣於 recFSH 組。持續懷孕率的定義為胚胎植入後至少一個胎兒的心跳可偵測 10 週以上。

PURSUE 試驗結果顯示，Elonva 組的健全懷孕率不劣於 recFSH 組。健全懷孕率的定義為胚胎植入後至少一個胎兒的心跳可偵測 5 到 6 週的受試者百分比。

ENGAGE 和 PURSUE 試驗，新鮮胚胎週期的懷孕結果摘要如表 2。

表 2: ENGAGE 和 PURSUE 試驗中新鮮胚胎週期的懷孕結果摘要  
意圖治療族群(ITT)

參數	ENGAGE 新鮮胚胎週期 <sup>†</sup> (18-36 歲) (60 公斤<體重≤90 公斤)			PURSUE 新鮮胚胎週期 <sup>‡</sup> (35-42 歲) (體重≥50 公斤)		
	Elonva 150 微克 N=756	recFSH 200 IU N=750	差異 [95% CI]	Elonva 150 微克 N=694	recFSH 300 IU N=696	差異 [95% CI]
健全懷孕率	39.9%	39.1%	1.1 [-3.8, 5.9]	23.9%	26.9%	-3.0 [-7.3, 1.4]
持續懷孕率	39.0%	38.1%	1.1 [-3.8, 5.9]	22.2%	24.0%	-1.9 [-6.1, 2.3]
活產率*	35.6%	34.4%	1.3 [-3.5, 6.1]	21.3%	23.4%	-2.3 [-6.5, 1.9]

<sup>†</sup>ENGAGE 試驗的主要療效指標為持續懷孕率(胚胎植入後評估 10 週以上)。

<sup>‡</sup>PURSUE 試驗的主要療效指標為健全懷孕率，定義為胚胎植入後至少一個胎兒的心跳可偵測 5 到 6 週的受試者百分比。

\*活產率是 ENGAGE 和 PURSUE 試驗的次要療效指標。

這幾項試驗中，單劑注射 **Elonva** 的安全性和每日注射 **recFSH** 者相似。

**ENGAGE及PURSUE試驗中凍融胚胎植入週期的懷孕率**

**ENGAGE** 凍融胚胎植入(frozen-thawed embryo transfer; **FTET**)試驗的追蹤對象囊括胚胎冷凍保存後一年內至少解凍一個的婦女。**ENGAGE**的**FTET**週期試驗的胚胎植入平均數，在兩治療組均為1.7個。

**PURSUE**的**FTET**試驗的追蹤對象為最後一次胚胎冷凍保存日兩年內至少解凍一個的婦女。**PURSUE**的**FTET**週期試驗的胚胎植入平均數，在兩治療組均為2.4個。這項試驗亦提供冷凍胚胎出生嬰兒的安全性資料。

**ENGAGE**和**PURSUE**試驗中凍融胚胎植入週期的懷孕結果摘要如表3。

表3：ENGAGE及PURSUE試驗中**FTET**週期的懷孕結果  
意圖治療族群(ITT)

	ENGAGE 試驗 FTET 週期 (18-36 歲) (體重介於 60 公斤和 90 公斤之間)						PURSUE 試驗 FTET 週期 (35-42 歲) (體重 50 公斤或以上)					
	Elonva 150 微克			recFSH 200 IU			Elonva 150 微克			recFSH 300 IU		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
<b>FTET 週期 1<sup>a</sup></b>												
持續懷孕	55	148	37.2	45	147	30.6	43	152	28.3	42	145	29.0
活產	-	-	-	-	-	-	43	152	28.3	41	145	28.3
<b>FTET 週期 2<sup>a</sup></b>												
持續懷孕	9	38	23.7	9	31	29.0	8	23	34.8	6	14	42.9
活產	-	-	-	-	-	-	8	23	34.8	6	14	42.9
<b>FTET 週期 3<sup>a</sup></b>												
持續懷孕	1	9	11.1	0	4	0.0	2	5	40.0	1	4	25.0
活產	-	-	-	-	-	-	2	5	40.0	1	4	25.0
<b>FTET 週期 4<sup>a</sup></b>												
持續懷孕	0	3	0.0	0	1	0.0	0	1	0.0	2	2	100.0
活產	-	-	-	-	-	-	0	1	0.0	2	2	100.0
<b>FTET 週期 5<sup>a</sup></b>												
持續懷孕	0	2	0.0	0	1	0.0	-	-	-	-	-	-
活產	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n = 發生事件的受試者數；N = 總受試者數

<sup>a</sup> 以植入胚胎計

**ENGAGE和PURSUE試驗中新鮮胚胎週期外加FTET週期的懷孕結果(累計健全懷孕率)**

**ENGAGE**或**PURSUE**試驗的累計健全懷孕率(每受試者的每週期)係基於接受**Elonva**或**recFSH**的婦女之新鮮胚胎植入併後續以**FTET**週期的結果進行計算。

**ENGAGE**試驗中，注射單劑150微克**Elonva**的受試者之累計健全懷孕率與接受每日200 IU **recFSH**者相似。

**PURSUE**試驗中，注射單劑150微克**Elonva**的受試者之累計健全懷孕率與接受每日300 IU **recFSH**者相似。

懷孕結果摘要如下列表4。

表 4：ENGAGE 和 PURSUE 試驗中新鮮胚胎植入合併 FTET 週期的懷孕結果  
意圖治療族群(ITT)

參數	ENGAGE (18-36 歲) (體重介於 60 公斤和 90 公斤之間)		PURSUE (35-42 歲) (體重為 50 公斤或以上)	
	Elonva 150 微克	recFSH 200 IU	Elonva 150 微克	recFSH 300 IU
每受試者之累計 健全懷孕率 <sup>†</sup>	N=756 48.1%	N=750 46.0%	N=694 31.1%	N=696 33.0%
每週期之累計健 全懷孕率 <sup>‡</sup>	Nc=980 37.7%	Nc=974 35.8%	Nc=875 25.6%	Nc=861 28.0%

N=受試者數

Nc=週期數

<sup>†</sup>此累計健全懷孕率係依 ENGAGE 和 PURSUE 試驗中，以新鮮胚胎植入併 FTET 週期之每一受試者計算所得之結果。

<sup>‡</sup>此累計健全懷孕率係依 ENGAGE 和 PURSUE 試驗中，以新鮮胚胎植入併 FTET 週期之每一週期計算所得之結果。

#### 以 FTET 週期誕生之嬰兒所通報之先天性畸形

使用 Elonva 者，在 PURSUE 試驗的追蹤結果中，有 61 個嬰兒誕生於經單一 FTET 週期，在綜合 ENSURE、ENGAGE 及 PURSUE 試驗結果中，有 607 個嬰兒誕生於經數個新鮮 ART 週期。PURSUE 試驗的追蹤結果顯示，經單一 FTET 週期誕生的嬰兒的先天性畸形通報率(16.4%)，與綜合 ENSURE、ENGAGE 及 PURSUE 試驗結果顯示經數個新鮮 ART 週期誕生嬰兒的通報率(16.8%)相似。

#### 免疫生成性

曾針對 2,511 位接受 Elonva 的婦女評估治療後之抗體生成，有 4 位(0.16%)顯示有抗體生成，其中 3 位接受過一次 Elonva 及 1 位接受過兩次 Elonva。所有案例的生成抗體均為非中和性，且不會干擾下丘腦-垂體-卵巢軸對刺激的反應或正常生理反應。其中兩位婦女在檢測出抗體生成的同一治療週期懷孕，顯示經由 Elonva 刺激而生成的非中和抗體不具臨床作用。

#### 心臟電生理

在一項隨機、雙盲、安慰劑與活性對照藥(placebo- and active-controlled)、4-時段交叉設計(4-period crossover)試驗中，共 70 位健康停經後婦女，單次皮下注射 150 微克 corifollitropin alfa、單次皮下注射高劑量(supratherapeutic dose)240 微克 corifollitropin alfa、口服 400 毫克 moxifloxacin 以及安慰劑。結果顯示，在給藥後至 216 小時期間，投予兩種 corifollitropin alfa 劑量並未出現 QTc 間隔延長。經基準及安慰劑調整後，使用 150 微克 corifollitropin alfa，最大平均 QTc 間隔變化(the maximum mean QTc interval change)為 1.4 毫秒(msec) (單尾 95%信賴區間上限: 3.4 msec)。使用高劑量 240 微克 corifollitropin alfa，最大平均 QTc 間隔變化(the maximum mean QTc interval change)為 1.2 毫秒(msec) (單尾 95%信賴區間上限: 3.6 msec)。

## 5.2 藥動學特性(Pharmacokinetic Properties):

Corifollitropin alfa 的藥物動力學參數係經皮下注射，以進行 COS 治療週期的婦女評估而得。

因為排除半衰期長，在使用建議劑量後，血液中 corifollitropin alfa 濃度足以維持 1 週的多重濾泡發育。因此，這支持在人工協助生殖技術控制卵巢刺激(COS)的多重濾泡發育，單劑 Elonva 皮下注射也可取代(rec)FSH 前七劑的注射(見 4.2 節)。

體重是影響 corifollitropin alfa 暴露量的重要因素。皮下注射單劑 corifollitropin alfa 的平均暴露量(AUC)為 665 小時\*奈克/毫升(426-1,037 小時\*奈克/毫升<sup>1</sup>)，使用 100 微克 corifollitropin alfa 於體重小於等於 60 公斤的女性和使用 150 微克於體重大於 60 公斤的女性，其血液中 corifollitropin alfa 濃度相似。

#### 吸收

皮下注射單劑 Elonva，corifollitropin alfa 的平均最高血中濃度(C<sub>max</sub>)為 4.24 奈克/毫升(2.49-7.21 奈克/毫升<sup>1</sup>)，平均最高血中濃度達到時間 T<sub>max</sub> 為注射後 44 小時(35-57 小時<sup>1</sup>)。其絕對生體可用率為 58% (48-70%<sup>1</sup>)。

#### 分佈

Corifollitropin alfa 的分佈、代謝與排除和其它的性腺刺激素(如 FSH、hCG 與 LH)極為類似。在吸收進入血液中後，corifollitropin alfa 主要會分佈進入卵巢與腎臟。Corifollitropin alfa 主要經由腎臟排除。穩定狀態的分布體積為 9.2 公升(6.5-13.1 公升<sup>1</sup>)。在 60 微克到 240 微克範圍內，corifollitropin alfa 的暴露量與劑量成正比。

<sup>1</sup>以 90% 個案為預測範圍

## 排除

Corifollitropin alfa 的平均排除半衰期為 70 小時(59 ~ 82 小時<sup>1</sup>)，清除率為 0.13 公升/小時(0.10-0.18 公升/小時<sup>1</sup>)。Corifollitropin alfa 主要經由腎臟排除，因此，腎功能不全者的排除率會降低(見 4.2 及 4.4 節)。肝臟代謝對 corifollitropin alfa 之排除作用的程度較小。

## 其他特殊族群

### 肝功能不全

雖然目前並沒有肝功能不全病人方面的資料，但肝功能不全應不太可能會影響 corifollitropin alfa 的藥物動力學特性。

## 5.3 臨床前的安全性資料

臨床前的資料顯示，根據單次投藥與重覆投藥之毒性試驗與安全性藥理試驗結果，本品對人體並不會造成任何特殊危害。

針對大鼠和兔子所進行的生殖毒性研究顯示，corifollitropin alfa 並不會對生育能力造成負面影響。在交配前、剛交配後與懷孕初期對大鼠和兔子投予 corifollitropin alfa 會引發胚胎毒性。在交配前對兔子投藥後曾出現致畸性。一般認為，胚胎毒性與致畸性都是動物超量排卵並且無法支持超過生理上限之胚胎數的結果。這些發現與 Elonva 之臨床應用的關聯性極為有限。

## 6. 藥物特性

### 6.1 賦形劑

Sodium citrate  
Sucrose  
Polysorbate 20  
L-Methionine  
Sodium hydroxide (for pH adjustment)  
Hydrochloric acid (for pH adjustment)  
Water for injection

### 6.2 不相容性

因為缺乏相容性研究，本品不可與其他藥品混合。

### 6.3 架儲期

如外盒標示。

### 6.4 特殊貯存注意事項

請貯存於冰箱中(2°C-8°C)。為方便使用起見，病人可將本品存放 25°C 或(含)以下的溫度，但不可超過 1 個月。

切勿冷凍。

請將針筒保存於包裝盒中，以避免光線照射。

### 6.5 容器的性質與內容物

Elonva 係盛裝於 1 毫升的 luerlock 預充填針筒(第 I 型水解玻璃)中，針筒兩側分別以一支溴化丁基彈性推桿及一個頂蓋封口。此針筒裝有自動安全系統，可避免使用後發生針頭刺傷，包裝中並附有一支無菌注射針頭。每支預充填針筒裝有 0.5 毫升注射溶液。

Elonva 為每盒 1 支預充填針筒裝。

### 6.6 操作與丟棄時特別注意事項

本品若非澄清溶液，請勿使用。

任何剩餘之藥品或廢棄物應依規定丟棄。

製劑製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.,  
Schützenstrasse 87 and 99/101, D-88212 Ravensburg, Germany

外包裝廠：

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

藥商：荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司

地址：台北市基隆路一段 206 號 20 樓