



## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Elonva® 100 Mikrogramm Injektionslösung  
Elonva® 150 Mikrogramm Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Elonva 100 Mikrogramm Injektionslösung  
Jede Fertigspritze enthält 100 Mikrogramm Corifollitropin alfa\* in 0,5 ml Injektionslösung.

Elonva 150 Mikrogramm Injektionslösung  
Jede Fertigspritze enthält 150 Mikrogramm Corifollitropin alfa in 0,5 ml Injektionslösung.

\* Corifollitropin alfa ist ein Glykoprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hammers (CHO) hergestellt wird.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung)

Klare und farblose wässrige Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Elonva wird angewendet zur kontrollierten ovariellen Stimulation (COS) in Kombination mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonisten zur Entwicklung mehrerer Follikel bei Frauen, die an einem Programm der Assistierte Reproduktionstechnik (ART) teilnehmen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Elonva sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

#### Dosierung

Bei der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter richtet sich die Dosis von Elonva nach Gewicht und Alter.

- Eine Einzeldosis von 100 Mikrogramm wird bei Frauen, die höchstens 60 Kilogramm wiegen und nicht älter als 36 Jahre alt sind, empfohlen.
- Eine Einzeldosis von 150 Mikrogramm wird bei Frauen empfohlen:
  - die mehr als 60 Kilogramm wiegen, unabhängig vom Alter.
  - die mindestens 50 Kilogramm wiegen und älter als 36 Jahre alt sind.

Frauen, die älter als 36 Jahre alt sind und weniger als 50 Kilogramm wiegen, wurden nicht untersucht.

Siehe Tabelle oben

Die empfohlenen Dosen von Elonva wurden nur in einem Behandlungszyklus mit einem GnRH-Antagonisten, der ab dem 5. oder 6. Stimulationstag verabreicht wurde, überprüft (siehe auch Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

		Körpergewicht		
		Weniger als 50 kg	50–60 kg	Mehr als 60 kg
Alter	36 Jahre oder jünger	100 Mikrogramm	100 Mikrogramm	150 Mikrogramm
	Älter als 36 Jahre	Nicht untersucht	150 Mikrogramm	150 Mikrogramm

Tag 1 der Stimulation:

Elonva sollte in der frühen Follikelphase des Menstruationszyklus als subkutane Einzelinjektion, vorzugsweise in die Bauchdecke, verabreicht werden.

Tag 5 oder 6 der Stimulation:

Die Behandlung mit einem GnRH-Antagonisten sollte in Abhängigkeit vom Ansprechen der Ovarien, d. h. Anzahl und Größe heranwachsender Follikel, am 5. oder 6. Stimulationstag beginnen. Die gleichzeitige Bestimmung der Estradiol-Spiegel im Serum kann ebenfalls sinnvoll sein. Der GnRH-Antagonist wird angewendet, um einen vorzeitigen Anstieg des Luteinisierenden Hormons (LH) zu vermeiden.

Tag 8 der Stimulation:

Sieben Tage nach der Injektion von Elonva am Tag 1 der Stimulation kann die COS-Behandlung mit täglichen Injektionen von (rekombinantem) follikelstimulierendem Hormon [(rek)FSH] fortgesetzt werden, bis das Kriterium für das Auslösen der abschließenden Eizellreifung (3 Follikel  $\geq$  17 mm) erreicht worden ist. Die Tagesdosis von (rek)FSH kann vom Ansprechen der Ovarien abhängen. Bei einem normalen Ansprechen wird eine Tagesdosis von 150 I.E. (rek)FSH empfohlen. Eine Verabreichung von (rek)FSH am Tag der Verabreichung von humanem Choriongonadotropin (hCG) kann in Abhängigkeit vom Ansprechen der Ovarien unterbleiben. Im Allgemeinen wird eine ausreichende Follikelentwicklung durchschnittlich am neunten Tag der Behandlung erreicht (Spannweite 6 bis 18 Tage).

Sobald drei Follikel  $\geq$  17 mm festgestellt werden, wird eine Einzelinjektion von 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG am selben oder am darauffolgenden Tag verabreicht, um die abschließende Eizellreifung auszulösen. Im Falle eines übermäßigen Ansprechens der Ovarien sind die Empfehlungen in Abschnitt 4.4 zur Verringerung des Risikos für die Entwicklung eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) zu beachten.

### Spezielle Patientengruppen

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Studien an Patientinnen mit Niereninsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Da die Eliminationsrate von Corifollitropin alfa bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz vermindert sein kann, wird die Anwendung von Elonva bei diesen Frauen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Obwohl keine Daten zu Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, ist es unwahrscheinlich, dass eine Einschränkung der Leberfunktion die Elimination von Corifollitropin alfa beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Es gibt im zugelassenen Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Elonva bei Kindern und Jugendlichen.

### Art der Anwendung

Die subkutane Injektion von Elonva kann unter der Voraussetzung, dass eine entsprechende Unterweisung durch einen Arzt erfolgt, auch durch die Frau selbst oder ihren Partner erfolgen. Die Eigeninjektion sollte jedoch nur von Frauen durchgeführt werden, die entsprechend motiviert und hinreichend geschult sind sowie die Möglichkeit haben, fachlichen Rat einzuholen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Tumoren der Ovarien, der Brust, des Uterus, der Hypophyse oder des Hypothalamus.
- Abnormale (nicht menstruelle) vaginale Blutungen ohne bekannte/diagnostizierte Ursache.
- Primäre Ovarialinsuffizienz.
- Ovarialzysten oder vergrößerte Ovarien.
- Ovariales Überstimulationssyndrom (OHSS) in der Anamnese.
- Vorangegangener COS-Behandlungszyklus, der laut Ultraschalluntersuchung zu mehr als 30 Follikel  $\geq$  11 mm führte.
- Ausgangszahl antraler Follikel  $>$  20.
- Uterusmyome, die eine Schwangerschaft nicht zulassen.
- Missbildungen von Geschlechtsorganen, die eine Schwangerschaft nicht zulassen.
- Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Beurteilung der Infertilität vor Behandlungsbeginn

Vor Behandlungsbeginn sollte die Infertilität des Paares soweit erforderlich beurteilt werden. Insbesondere sollten die Frauen hinsichtlich Schilddrüsenunterfunktion, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperprolaktinämie und Tumoren der Hypophyse oder des Hypothalamus untersucht werden und eine entsprechende spezifische Behandlung erhalten. Erkrankungen, bei denen eine Schwangerschaft kontraindiziert ist, sollten ebenfalls vor Beginn der Behandlung mit Elonva beurteilt werden.

#### Dosierung während des Stimulationszyklus

Elonva ist nur für die subkutane Einzelinjektion vorgesehen. Weitere Injektionen von Elonva sollten innerhalb desselben Behandlungszyklus nicht verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Nach Verabreichung von Elonva sollte vor dem 8. Stimulationstag kein zusätzliches Arzneimittel, das FSH enthält, angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

#### Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz kann die Eliminationsrate von Corifollitropin alfa vermindert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Daher wird die Anwendung von Elonva bei diesen Frauen nicht empfohlen.

#### Nicht empfohlen im Rahmen eines GnRH-Agonisten-Protokolls

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Elonva in Kombination mit einem GnRH-Agonisten vor. Die Ergebnisse einer kleinen nichtkontrollierten Studie deuten auf ein stärkeres Ansprechen der Ovarien als bei Anwendung von Elonva in Kombination mit einem GnRH-Antagonisten hin. Daher wird die Anwendung von Elonva in Kombination mit einem GnRH-Agonisten nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.2).

#### Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

OHSS ist ein medizinisches Ereignis, das sich von einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien unterscheidet. Klinische Anzeichen und Symptome eines leichten und mittelschweren OHSS sind Abdominalschmerz, Übelkeit, Diarrhö, geringe bis mäßige Vergrößerung der Ovarien und Ovarialzysten. Ein schweres OHSS kann lebensbedrohlich sein. Klinische Anzeichen und Symptome eines schweren OHSS sind große Ovarialzysten, akuter Abdominalschmerz, Aszites, Pleuraerguss, Hydrothorax, Dyspnoe, Oligurie, hämatologische Befunde und Gewichtszunahme. In seltenen Fällen können venöse oder arterielle Thromboembolien im Zusammenhang mit einem OHSS auftreten. Im Zusammenhang mit einem OHSS wurde auch über vorübergehende abnorme Leberwerte berichtet, die auf eine Leberfunktionsstörung mit oder ohne morphologische Veränderungen in der Leberbiopsie hindeuten.

Ein OHSS kann durch Verabreichung von hCG und durch eine Schwangerschaft (endogenes hCG) hervorgerufen werden. Ein frühes OHSS tritt normalerweise innerhalb von 10 Tagen nach hCG-Verabreichung auf und kann mit einem übermäßigen Ansprechen der Ovarien auf die Gonadotropin-Stimulation zusammenhängen. Ein spätes OHSS tritt mehr als 10 Tage nach hCG-Verabreichung auf, als Folge hormoneller Veränderungen bei einer Schwangerschaft. Aufgrund des Risikos für die Entwicklung eines OHSS sollten die Patientinnen über mindestens zwei Wochen nach hCG-Verabreichung beobachtet werden.

Frauen mit bekannten Risikofaktoren für ein starkes Ansprechen der Ovarien können besonders anfällig für die Entwicklung eines OHSS nach der Behandlung mit Elonva sein. Bei Frauen im ersten Zyklus der ovariellen Stimulation, deren Risikofaktoren nur teilweise bekannt sind, wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich früher Anzeichen und Symptome eines OHSS empfohlen.

Um das Risiko eines OHSS zu verringern, sollte vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung die Follikelentwicklung mittels Ultraschall überprüft werden. Die gleichzeitige Bestimmung der Estradiol-Spiegel im Serum kann ebenfalls sinnvoll sein. Bei der ART besteht ein erhöhtes Risiko eines OHSS mit 18 oder mehr Follikeln mit einem Durchmesser von 11 mm oder mehr. Wenn insgesamt 30 oder mehr Follikel vorliegen, wird empfohlen, die Verabreichung von hCG einzustellen.

In Abhängigkeit vom Ansprechen der Ovarien können die folgenden Maßnahmen in Erwägung gezogen werden, um das Risiko eines OHSS zu verringern:

- Aussetzen einer weiteren Stimulation mit einem Gonadotropin für maximal 3 Tage (Coasting);
- Absetzen der hCG-Verabreichung und Abbruch des Behandlungszyklus;
- Verabreichung einer hCG-Dosis von weniger als 10.000 I.E. für die Auslösung der abschließenden Eizellreifung, z. B. 5.000 I.E. hCG oder 250 Mikrogramm (rek)hCG (was etwa 6.500 I.E. entspricht);
- Abbruch des Transfers frischer Embryonen und Kryokonservierung von Embryonen;
- Vermeidung einer hCG-Verabreichung zur Unterstützung der Lutealphase.

Die Einhaltung der empfohlenen Dosis von Elonva und des empfohlenen Behandlungszyklus sowie die sorgfältige Beobachtung des Ansprechens der Ovarien sind wichtig, um das Risiko eines OHSS zu verringern. Falls sich ein OHSS entwickelt, sollte eine übliche und geeignete OHSS-Behandlung begonnen und weitergeführt werden.

#### Ovarialtorsion

Über eine Ovarialtorsion wurde nach Behandlung mit Gonadotropinen, einschließlich Elonva, berichtet. Eine Ovarialtorsion kann auch auf anderen Ursachen beruhen, wie z. B. OHSS, Schwangerschaft, vorangegangene Bauchoperation, Ovarialtorsion in der Vorgeschichte und frühere oder bestehende Ovarialzysten. Eine Schädigung des Ovars infolge mangelnder Blutzufuhr kann durch eine frühzeitige Diagnose und sofortige Detorsion begrenzt werden.

#### Mehrlingsschwangerschaften

Über Mehrlingsschwangerschaften und -geburten wurde bei allen Gonadotropin-Behandlungen, einschließlich Elonva, berichtet. Die Frau und ihr Partner sollten vor Behandlungsbeginn auf die möglichen Risiken für die Mutter (Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt) und das Neugeborene (geringes Geburtsgewicht) hingewiesen werden. Bei Frauen, die sich einer ART unterziehen, hängt das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich von der Anzahl transferierter Embryonen ab.

#### Ektopische Schwangerschaft

Unfruchtbare Frauen, die sich einer ART unterziehen, haben eine erhöhte Inzidenz für ektopische Schwangerschaften. Es ist wichtig, frühzeitig mittels Ultraschall eine intrauterine Schwangerschaft zu bestätigen und die Möglichkeit einer extrauterinen Schwangerschaft auszuschließen.

#### Angeborene Missbildungen

Die Inzidenz von Missbildungen nach einer ART kann etwas höher sein als bei der natürlichen Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf Unterschiede bei den Eltern (z. B. Alter der Mutter, Spermienqualität) und die höhere Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

#### Ovarielle und andere Neoplasmen des Reproduktionssystems

Es liegen Berichte über ovarielle Neoplasmen sowie andere Neoplasmen des Reproduktionssystems, sowohl benigne als auch maligne, bei Frauen vor, die sich zur Behandlung ihrer Infertilität mehreren Behandlungsschemata unterzogen haben. Es ist nicht bewiesen, ob die Behandlung mit Gonadotropinen das Risiko für diese Tumoren bei infertilen Frauen erhöht.

#### Gefäßkomplikationen

Es wurde über thromboembolische Ereignisse sowohl in Verbindung mit als auch ohne OHSS nach Behandlung mit Gonadotropinen, einschließlich Elonva, berichtet. Eine in venösen oder arteriellen Blutgefäßen entstandene intravaskuläre Thrombose kann zu Mangeldurchblutung lebenswichtiger Organe und der Extremitäten führen. Bei Frauen mit allgemein bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie Ereignisse in der Eigen- oder Familienanamnese, starkem Übergewicht oder einer Thrombophilie, kann eine Behandlung mit Gonadotropinen dieses Risiko weiter erhöhen. Bei diesen Frauen muss der Nutzen der Gonadotropin-Verabreichung gegen die Risiken abgewogen werden. Allerdings sollte man sich bewusst sein, dass auch eine Schwangerschaft selbst ein erhöhtes Thromboserisiko mit sich bringt.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Elonva mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da Corifollitropin alfa kein Substrat der Cytochrom-P450-Enzyme ist, sind keine metabolischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die klinischen Daten reichen nicht aus, um Nebenwirkungen auf eine Schwangerschaft bei versehentlicher Exposition gegenüber Elonva während einer Schwangerschaft auszuschließen. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe präklinische Daten zur Sicherheit in Abschnitt 5.3). Elonva ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

#### Stillzeit

Elonva ist während der Stillzeit nicht indiziert.

#### Fertilität

Elonva wird zur Behandlung bei Infertilität angewendet (siehe Abschnitt 4.1).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Elonva kann Schwindel verursachen. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen sollten, wenn ihnen schwindelig ist.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Gelegentlich	Stimmungsschwankungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindel
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Gelegentlich	Hitzewallung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig Gelegentlich	Übelkeit Aufgetriebener Bauch, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Rückenschmerzen
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>	Gelegentlich	Spontanabort
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Häufig Gelegentlich	OHSS, Beckenschmerz, Beckenbeschwerden, schmerzempfindliche Brust Torsion des Eierstocks, Schmerzen in der Adnexgegend, verfrühte Ovulation, Brustschmerz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig Gelegentlich	Ermüdung Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Reizbarkeit
<b>Untersuchungen</b>	Gelegentlich	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Gelegentlich	Schmerzen während eines Eingriffes

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Elonva in klinischen Studien (N = 2.397) sind Beckenschmerzen (6,0 %), OHSS (4,3 %, siehe auch Abschnitt 4.4), Kopfschmerzen (4,0 %), Beckenschmerz (2,9 %), Übelkeit (2,3 %), Ermüdung (1,5 %) und schmerzempfindliche Brust (1,3 %).

##### Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die obenstehende Tabelle zeigt die häufigsten Nebenwirkungen bei Frauen, die mit Elonva in klinischen Studien behandelt wurden, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit; sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Darüber hinaus wurden ektopische Schwangerschaft und Mehrlingsschwangerschaften berichtet. Diese werden mit der ART oder der anschließenden Schwangerschaft in Verbindung gebracht.

In seltenen Fällen wurden Thromboembolien mit einer Elonva Therapie in Verbindung gebracht. Dies wurde auch während der Behandlung mit anderen Gonadotropinen beobachtet.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>.

#### 4.9 Überdosierung

Mehr als eine Injektion von Elonva innerhalb eines Behandlungszyklus oder eine zu hohe Dosis von Elonva und/oder (rek)FSH kann das Risiko eines OHSS erhöhen. Maßnahmen zur Reduzierung eines OHSS-Risikos, siehe Abschnitt 4.4.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA09

##### Wirkmechanismus

Corifollitropin alfa wurde als langwirkendes Follikelstimulans entwickelt, mit dem gleichen pharmakodynamischen Profil wie (rek)FSH, jedoch mit einer deutlich verlängerten Dauer der FSH-Aktivität. Infolge seiner Fähigkeit, das Wachstum mehrerer Follikel auszulösen und über eine gesamte Woche aufrechtzuerhalten, kann eine einzige subkutane Injektion der empfohlenen Dosis von Elonva die ersten sieben täglichen Injektionen jedes (rek)FSH-Präparats in einem COS-Behandlungszyklus ersetzen. Die lange Dauer der FSH-Aktivität wurde durch Hinzufügen des Carboxy-terminalen Peptids

der  $\beta$ -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (hCG) zu der  $\beta$ -Kette des humanen FSH erreicht. Corifollitropin alfa zeigt keine intrinsische LH/hCG-Aktivität.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In drei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien wurde die Behandlung mit einer subkutanen Einzelinjektion von Elonva, 100 Mikrogramm (ENSURE-Studie) bzw. 150 Mikrogramm (ENGAGE- und PURSUE-Studie), für die ersten sieben Tage der COS mit der Behandlung mit einer täglichen Gabe von 150, 200 bzw. 300 I.E. (rek)FSH verglichen. Zur Unterdrückung der Hypophyse wurde in jeder der drei klinischen Studien ein GnRH-Antagonist (Ganirelixacetat-Injektion in einer Tagesdosis von 0,25 mg) angewandt.

In der ENSURE-Studie wurden 396 gesunde Frauen mit einem regelmäßigen Eisprung im Alter zwischen 18 und 36 Jahren und einem Körpergewicht von höchstens 60 kg einen Zyklus lang mit 100 Mikrogramm Elonva und einem GnRH-Antagonisten zur Unterdrückung der Hypophyse als Teil eines ART-Programms behandelt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Anzahl der gewonnenen Eizellen. Die mediane Gesamtdauer der Stimulation lag in beiden Gruppen bei 9 Tagen, was darauf hinweist, dass die Gabe von (rek)FSH über zwei Tage erforderlich war, um eine vollständige Stimulation ab dem Tag 8 der Stimulation zu erreichen ((rek)FSH wurde in dieser Studie am gleichen Tag wie hCG verabreicht).

In der ENGAGE-Studie wurden 1.506 gesunde Frauen mit einem regelmäßigen Eisprung im Alter zwischen 18 und 36 Jahren und einem Körpergewicht über 60 kg und höchstens 90 kg einen Zyklus lang mit 150 Mikrogramm Elonva und einem GnRH-Antagonisten zur Unterdrückung der Hypophyse als Teil eines ART-Programms behandelt. Die kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Anzahl der gewonnenen Eizellen sowie die Rate an fortbestehenden Schwangerschaften. Die mediane Gesamtdauer der Stimulation lag in beiden Gruppen bei 9 Tagen, was darauf hinweist, dass die Gabe von (rek)FSH über zwei Tage erforderlich war, um eine vollständige Stimulation ab dem Tag 8 der Stimulation zu erreichen ((rek)FSH wurde in dieser Studie am gleichen Tag wie hCG verabreicht).

In der PURSUE-Studie wurden 1.390 gesunde Frauen mit einem regelmäßigen Eisprung im Alter zwischen 35 und 42 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 50 kg einen Zyklus lang mit 150 Mikrogramm Elonva und einem GnRH-Antagonisten zur Unterdrückung der Hypophyse als Teil eines ART-Programms behandelt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Rate vitaler Schwangerschaften. Die Anzahl der gewonnenen Eizellen war ein sekundärer Hauptwirksamkeitsendpunkt. Die mediane Gesamtdauer der Stimulation lag in beiden Gruppen bei 9 Tagen, was darauf hinweist, dass die Gabe von (rek)FSH über einen Tag erforderlich war, um eine vollständige Stimulation ab dem Tag 8 der Stimulation zu erreichen (es wurde kein (rek)FSH am Tag der hCG-Gabe bei dieser Studie verabreicht).



**Anzahl gewonnener Eizellen**

In allen drei Studien führte die Behandlung mit einer Einzelinjektion von 100 Mikrogramm bzw. 150 Mikrogramm Elonva für die ersten sieben Tage der COS zu einer höheren Anzahl gewonnener Eizellen als die Behandlung mit einer täglichen Gabe von (rek)FSH. Die Unterschiede lagen jedoch innerhalb des vorher definierten Äquivalenzbereichs (ENGAGE und ENSURE) oder im Bereich der Nicht-Unterlegenheit (PURSUE). Siehe unten Tabelle 1.

**Schwangerschaft in Frischzyklen bei ENGAGE und PURSUE**

In der ENGAGE-Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit von Elonva gegenüber (rek)FSH anhand der Rate an fortbestehenden Schwangerschaften nachgewiesen. Diese war definiert als die Präsenz von mindestens einem Fötus mit Herzaktivität nach einem Minimum von 10 Wochen nach dem Embryotransfer.

In der PURSUE-Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit von Elonva gegenüber (rek)FSH anhand der Rate an vitalen Schwangerschaften nachgewiesen. Diese war definiert als der Prozentsatz an Frauen mit mindestens einem Fötus mit Herzaktivität 5 bis 6 Wochen nach dem Embryotransfer.

Die Schwangerschaftsergebnisse in Frischzyklen bei ENGAGE und PURSUE sind unten in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Das Sicherheitsprofil einer Einzelinjektion von Elonva war in diesen klinischen Studien ver-

gleichbar mit dem Sicherheitsprofil täglicher Injektionen von (rek)FSH.

**Schwangerschaft bei ENGAGE und PURSUE, resultierend aus Zyklen mit Transfer tiefgefrorener und anschließend aufgetauter Embryonen (frozen-thawed embryo transfer [FTET])**

Die FTET-Follow-up-Untersuchung zur ENGAGE-Studie schloss Frauen ein, von denen spätestens ein Jahr nach Kryokonservierung mindestens ein Embryo für den Transfer aufgetaut wurde. Die mittlere Anzahl übertragener Embryonen betrug in den FTET-Zyklen bei ENGAGE in beiden Behandlungsgruppen 1,7.

Die FTET-Follow-up-Untersuchung zur PURSUE-Studie schloss Frauen ein, von denen innerhalb von zwei Jahren ab dem Zeitpunkt der letzten Kryokonservierung im Rahmen dieser Studie mindestens ein Embryo für den Transfer aufgetaut wurde. Die mittlere Anzahl übertragener Embryonen betrug in den FTET-Zyklen bei PURSUE in beiden Behandlungsgruppen 2,4. Diese Studie lieferte auch Sicherheitsdaten zu den Kindern, die aus kryokonservierten Embryonen geboren wurden.

Die höchste Anzahl an FTET-Zyklen betrug für die FTET-Follow-up-Untersuchung zur ENGAGE-Studie 5 und für die FTET-Follow-up-Untersuchung zur PURSUE-Studie 4. Die Schwangerschaftsergebnisse der ersten beiden FTET-Zyklen bei ENGAGE und PURSUE sind in der Tabelle 3 auf Seite 5 zusammengefasst.

**Kongenitale Missbildungen, über die bei Kindern nach einem Zyklus mit Transfer tiefgefrorener und anschließend aufgetauter Embryonen (FTET) berichtet wurde**

Nach der Anwendung von Elonva wurden 61 Kinder nach einem FTET-Zyklus geboren und 630 Kinder nach frischen ART-Zyklen. Die Anzahl kongenitaler Missbildungen (major und minor kombiniert), über die bei Kindern nach einem FTET-Zyklus (16,4 %) berichtet wurde, und die Anzahl kongenitaler Missbildungen bei Kindern, die nach frischen ART-Zyklen (19,5 %) geboren wurden, waren ähnlich.

**Immunogenität**

Unter den 2.511 mit Elonva behandelten Frauen, die hinsichtlich der Bildung von Antikörpern nach der Behandlung untersucht wurden, wurde bei vier (0,16 %) dieser Frauen eine Antikörperbildung nachgewiesen, einschließlich von drei Frauen, die einmal Elonva erhalten hatten, und einschließlich einer Frau, die zweimal Elonva erhalten hatte. In jedem der Fälle waren die Antikörper nicht-neutralisierend und beeinträchtigten nicht die Reaktion auf eine Stimulation bzw. das normale physiologische Ansprechen der Hypothalamus-Hypophysen-Eierstock(HPO)-Achse. Zwei der vier Frauen wurden während desselben Behandlungszyklus, in dem Antikörper entdeckt wurden, schwanger, was darauf hindeutet, dass die Anwesenheit von nicht-neutralisierenden Antikörpern nach der Stimulation mit Elonva klinisch nicht relevant ist.

**Tabelle 1: Durchschnittliche Anzahl gewonnener Eizellen in den Studien ENSURE, ENGAGE und PURSUE Intent-to-Treat-Population (ITT)**

Parameter	ENSURE (Alter: 18–36 Jahre) (Körpergewicht höchstens 60 kg)		ENGAGE (Alter: 18–36 Jahre) (Körpergewicht über 60 kg und höchstens 90 kg)		PURSUE (Alter: 35–42 Jahre) (Körpergewicht mindestens 50 kg)	
	Elonva 100 µg	(rek)FSH 150 I.E.	Elonva 150 µg	(rek)FSH 200 I.E.	Elonva 150 µg	(rek)FSH 300 I.E.
	N = 268	N = 128	N = 756	N = 750	N = 694	N = 696
Durchschnittliche Anzahl der Eizellen	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Differenz [95 % KI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [–0,2; 1,2]	

**Tabelle 2: Schwangerschaftsergebnisse in Frischzyklen bei ENGAGE und PURSUE Intent-to-Treat-Population (ITT)**

Parameter	Frischzyklen bei ENGAGE† (Alter: 18–36 Jahre) (Körpergewicht über 60 kg und höchstens 90 kg)			Frischzyklen bei PURSUE‡ (Alter: 35–42 Jahre) (Körpergewicht mindestens 50 kg)		
	Elonva 150 µg	(rek)FSH 200 I.E.	Differenz [95 % KI]	Elonva 150 µg	(rek)FSH 300 I.E.	Differenz [95 % KI]
	N = 756	N = 750		N = 694	N = 696	
Rate an Vitalschwangerschaften	39,9 %	39,1 %	1,1 [–3,8; 5,9]	23,9 %	26,9 %	–3,0 [–7,3; 1,4]
Rate an fortbestehenden Schwangerschaften	39,0 %	38,1 %	1,1 [–3,8; 5,9]	22,2 %	24,0 %	–1,9 [–6,1; 2,3]
Rate an Lebendgeburten*	35,6 %	34,4 %	1,3 [–3,5; 6,1]	21,3 %	23,4 %	–2,3 [–6,5; 1,9]

† Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der ENGAGE-Studie war die fortbestehende Schwangerschaft (nach einem Minimum von 10 Wochen nach dem Embryotransfer).

‡ Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der PURSUE-Studie war die Rate an vitalen Schwangerschaften, definiert als der Prozentsatz an Frauen mit mindestens einem Fötus mit Herzaktivität 5 bis 6 Wochen nach dem Embryotransfer.

\* Die Rate an Lebendgeburten war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der ENGAGE- und PURSUE-Studie.

**Tabelle 3: Schwangerschaftsergebnisse der FTET-Zyklen bei ENGAGE und PURSUE  
Intent-to-Treat-Population (ITT)**

	FTET-Zyklen bei ENGAGE (Alter: 18–36 Jahre) (Körpergewicht über 60 kg und höchstens 90 kg)						FTET-Zyklen bei PURSUE (Alter: 35–42 Jahre) (Körpergewicht mindestens 50 kg)					
	Elonva 150 µg			(rek)FSH 200 I.E.			Elonva 150 µg			(rek)FSH 300 I.E.		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
<b>FTET-Zyklus 1<sup>a</sup></b>												
Rate an fortbestehenden Schwangerschaften	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Lebendgeburten	–	–	–	–	–	–	43	152	28,3	41	145	28,3
<b>FTET-Zyklus 2<sup>a</sup></b>												
Rate an fortbestehenden Schwangerschaften	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Lebendgeburten	–	–	–	–	–	–	8	23	34,8	6	14	42,9

n = Anzahl an Frauen mit dem entsprechenden Ereignis; N = Gesamtzahl an Frauen

<sup>a</sup> Pro Embryotransfer

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Elonva eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit hypogonadotropem Hypogonadismus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Parameter von Corifollitropin alfa wurden nach subkutaner Gabe bei Frauen, die sich einem COS-Behandlungszyklus unterzogen haben, untersucht.

Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit nach Verabreichung der empfohlenen Dosis reicht die Serumkonzentration von Corifollitropin alfa aus, um das Wachstum mehrerer Follikel über eine gesamte Woche aufrechtzuerhalten. Dies rechtfertigt den Ersatz der ersten sieben täglichen Injektionen von (rek)FSH durch eine einzige subkutane Injektion von Elonva bei der COS für die Entwicklung mehrerer Follikel und die Herbeiführung einer Schwangerschaft im Rahmen eines Programms der ART (siehe Abschnitt 4.2).

Das Körpergewicht ist ein bestimmender Faktor für die Exposition von Corifollitropin alfa. Die Exposition von Corifollitropin alfa nach einer subkutanen Einzelinjektion beträgt 665 Stunden · ng/ml (AUC 426–1.037 Stunden · ng/ml<sup>1</sup>) und ist bei Frauen mit einem Körpergewicht von höchstens 60 Kilogramm nach einer Verabreichung von 100 Mikrogramm Corifollitropin alfa ähnlich wie die Serumkonzentrationen bei Frauen mit einem Körpergewicht über 60 Kilogramm nach einer Verabreichung von 150 Mikrogramm Corifollitropin alfa.

#### Resorption

Nach einer subkutanen Einzelinjektion von Elonva beträgt die maximale Serumkonzentration von Corifollitropin alfa 4,24 ng/ml (2,49–7,21 ng/ml<sup>1</sup>) und wird 44 Stunden (35–57 Stunden<sup>1</sup>) nach Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 58 % (48–70 %<sup>1</sup>).

#### Verteilung

Corifollitropin alfa ist hinsichtlich Verteilung, Metabolismus und Elimination anderen Gonadotropinen wie FSH, hCG und LH sehr ähnlich. Nach Aufnahme ins Blut wird Corifollitropin alfa vor allem in die Ovarien und die Nieren verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 9,2 l (6,5–13,1 l<sup>1</sup>). Die Exposition von Corifollitropin alfa erhöht sich proportional mit der Dosis im Bereich 60 Mikrogramm bis 240 Mikrogramm.

#### Elimination

Corifollitropin alfa hat eine Eliminationshalbwertszeit von 70 Stunden (59–82 Stunden<sup>1</sup>) und eine Clearance von 0,13 l/h (0,10–0,18 l/h<sup>1</sup>). Die Elimination von Corifollitropin alfa erfolgt vorwiegend über die Nieren. Bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz kann die Eliminationsgeschwindigkeit verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Der Leberstoffwechsel ist in geringem Ausmaß an der Elimination von Corifollitropin alfa beteiligt.

#### Spezielle Patientengruppen

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Obwohl keine Daten zu Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, ist es unwahrscheinlich, dass eine Einschränkung der Leberfunktion das pharmakokinetische Profil von Corifollitropin alfa beeinflusst.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten, dass Corifollitropin alfa die Fertilität nicht nachteilig beeinflusst. Die Verabreichung von Corifollitropin alfa an Ratten und Kaninchen vor und unmittelbar nach der Paarung sowie während der frühen Trächtigkeit führte zu Embryotoxizität. An Kaninchen wurde bei Verabreichung vor der Paarung Teratogenität beobachtet. Embryotoxizität und Teratogenität werden als Folge einer Superovulation des Tieres angesehen, bei der das Tier eine Embryonen-

zahl oberhalb einer physiologischen Grenze nicht austragen kann. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die klinische Anwendung von Elonva ist begrenzt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat  
Sucrose  
Polysorbat 20  
Methionin  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).  
Nicht einfrieren.

Zur Vereinfachung darf die Patientin das Arzneimittel für einen Zeitraum von höchstens 1 Monat bei maximal 25 °C lagern.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Elonva wird in 1-ml-Luer-Lock-Fertigspritzen (Glas der hydrolytischen Resistenz Typ I) geliefert, die mit einem Bromobutyl-Elastomer-Stopfen und einer Schutzkappe verschlossen sind. Die Spritze ist mit einem automatischen Sicherheitssystem ausgestattet, um Verletzungen durch die Nadel nach der Anwendung zu verhindern. In der Verpackung befindet sich neben der Spritze eine sterile Injektionsnadel. Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Injektionslösung.

Elonva ist in Packungen mit 1 Fertigspritze erhältlich.

<sup>1</sup> Erwarteter Bereich für 90 % der Probandinnen.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Elonva darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Elonva 100 Mikrogramm Injektionslösung:  
EU/1/09/609/001

Elonva 150 Mikrogramm Injektionslösung:  
EU/1/09/609/002

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
22. August 2014

#### 10. STAND DER INFORMATION

September 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

#### 12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 1 Fertigspritze.

#### 13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH  
Lindenplatz 1  
85540 Haar  
Postanschrift:  
Postfach 1202  
85530 Haar  
Tel.: 0800/673 673 673  
Fax: 0800/673 673 329  
E-Mail: [e-mail@msd.de](mailto:e-mail@msd.de)

FACH-9000106-0004

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt