

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elonva 100 microgram oplossing voor injectie
Elonva 150 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elonva 100 microgram oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat 100 microgram corifollitropine alfa* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Elonva 150 microgram oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat 150 microgram corifollitropine alfa* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

*corifollitropine alfa is een glycoproteïne die wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO = Chinese Hamster Ovary).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere en kleurloze waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Elonva is geïndiceerd voor gecontroleerde ovariële stimulatie (COS) in combinatie met een gonadotrofine releasing hormoon (GnRH) antagonist voor de groei van multiële follikels bij vrouwen die behandeld worden in het kader van een Assisted Reproductive Technology-programma (ART).

Elonva is geïndiceerd voor de behandeling van mannelijke adolescenten (14 jaar en ouder) met hypogonadotroop hypogonadisme in combinatie met humaan Chorion Gonadotrofine (hCG).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Elonva van COS dient te worden gestart onder supervisie van een arts die ervaren is in het behandelen van fertiliteitsproblemen.

De behandeling met Elonva van hypogonadotroop hypogonadisme dient gestart en uitgevoerd te worden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hypogonadotroop hypogonadisme.

Dosering

Bij de behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd is de dosis Elonva gebaseerd op gewicht en leeftijd.

- Een enkele dosis van 100 microgram wordt aanbevolen bij vrouwen met een gewicht lager dan of gelijk aan 60 kilogram en in de leeftijd van 36 jaar of jonger.
- Een enkele dosis van 150 microgram wordt aanbevolen bij vrouwen die:
 - meer dan 60 kilogram wegen, ongeacht de leeftijd.
 - 50 kilogram of meer wegen en die ouder dan 36 jaar zijn.

Vrouwen ouder dan 36 jaar die minder dan 50 kilogram wegen, zijn niet onderzocht.

		Lichaamsgewicht		
		< 50 kg	50 – 60 kg	> 60 kg
Leeftijd	36 jaar of jonger	100 microgram	100 microgram	150 microgram
	Ouder dan 36 jaar	Niet onderzocht	150 microgram	150 microgram

De aanbevolen doses Elonva zijn alleen vastgesteld in een behandelingscyclus met een GnRH-antagonist die toegediend werd vanaf stimulatiedag 5 of 6 (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 5.1).

Stimulatiedag 1:

Elonva moet worden toegediend als enkelvoudige subcutane injectie, bij voorkeur in de buikwand, gedurende de vroege folliculaire fase van de menstruatiecycclus.

Stimulatiedag 5 of 6:

Behandeling met een GnRH-antagonist moet op dag 5 of dag 6 worden gestart, afhankelijk van de ovariële respons, dat wil zeggen het aantal en de grootte van de groeiende follikels. Gelijktijdige bepaling van de hoeveelheid oestradiol in het serum kan ook nuttig zijn. De GnRH-antagonist wordt gebruikt om de premature luteïniserend hormoon (LH)-piek te voorkomen.

Stimulatiedag 8:

Zeven dagen na injectie van Elonva op stimulatiedag 1, kan de gecontroleerde ovariële stimulatie (COS) worden voortgezet met een dagelijkse injectie van (recombinant) follikelstimulerend hormoon [(rec)FSH] totdat het criterium (3 follikels \geq 17 mm) voor inductie van oöcytmaturatie is bereikt. De dagelijkse dosis (rec)FSH kan afhankelijk zijn van de ovariële respons. Voor vrouwen met een normale respons wordt een dagelijkse dosis van 150 IE (rec)FSH geadviseerd. Toediening van (rec)FSH op de dag van toediening van humane choriongonadotrofine (hCG) kan, afhankelijk van de ovariële respons, achterwege worden gelaten. Over het algemeen is gemiddeld op de negende behandeldag voldoende folliculaire ontwikkeling bereikt (met een spreiding van 6 tot 18 dagen).

Zodra er 3 follikels van \geq 17 mm worden waargenomen, wordt dezelfde dag of de dag erna een enkelvoudige injectie van 5000 tot 10.000 IE hCG toegediend om de uiteindelijke rijping van oöcyten te induceren. In geval van een excessieve ovariële respons, zie de aanbevelingen in rubriek 4.4 ter vermindering van het risico op ontwikkeling van het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS).

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien de eliminatiesnelheid van corifollicotropine alfa mogelijk verminderd is bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt het gebruik van Elonva bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

Hoewel gegevens over patiënten met een verminderde leverfunctie niet beschikbaar zijn, is het onwaarschijnlijk dat een verminderde leverfunctie de eliminatie van corifollicotropine alfa beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Bij de behandeling van mannelijke adolescenten (14 jaar en ouder) met hypogonadotroop hypogonadisme is de dosis Elonva gebaseerd op het lichaamsgewicht.

Voor mannelijke adolescenten die 60 kg of minder wegen

- 100 microgram Elonva eens per twee weken gedurende 12 weken, gevolgd door gelijktijdige toediening van Elonva (eens per 2 weken) met hCG. Overweeg bij patiënten die de behandeling starten met 100 microgram om de dosis te verhogen indien hun lichaamsgewicht tijdens de behandeling toeneemt tot boven de 60 kg.

Voor mannelijke adolescenten die meer wegen dan 60 kg

- 150 microgram Elonva eens per twee weken gedurende 12 weken, gevolgd door gelijktijdige toediening van Elonva (eens per 2 weken) met hCG.

Combinatietherapie met hCG tweemaal per week (500 – 5000 IE) kan 52 weken of langer nodig zijn om volwassen gonadale ontwikkeling te bereiken.

Er zijn geen gegevens bekend die de veiligheid en werkzaamheid ondersteunen wanneer de behandeling langer dan 52 weken duurt en/of bij patiënten van 17 jaar of ouder.

Wijze van toediening

Bij vrouwen

Subcutane injectie van Elonva mag uitgevoerd worden door de vrouw zelf of haar partner, mits passende instructies zijn gegeven door een arts. Het zelf toedienen van Elonva dient alleen te worden uitgevoerd door vrouwen die zeer gemotiveerd en goed geïnstrueerd zijn en die de mogelijkheid hebben om advies te vragen aan een expert.

Pediatrische patiënten

Bij mannelijke adolescenten (14 jaar en ouder)

Subcutane injectie in de buikwand mag uitgevoerd worden door de patiënt of een verzorger, onder voorwaarde dat deze persoon goed is opgeleid. Elonva moet eens per twee weken worden toegediend, in de ochtend op dezelfde dag van de week in combinatie met tweemaal per week hCG (500 – 5000 IE).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Tumoren van het ovarium, de borst, de uterus, de hypofyse of de hypothalamus.
- Abnormale (niet menstruele) vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet bekend of niet gediagnosticeerd is.
- Primair ovarieel falen.
- Ovariumcysten of vergrote ovaria.
- Fibroïde tumoren van de uterus waardoor zwangerschap niet mogelijk is.
- Misvorming van de voortplantingsorganen waardoor zwangerschap niet mogelijk is.
- Risicofactoren voor OHSS:
 - Geschiedenis van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS).
 - Een eerdere gecontroleerde ovariële stimulatie (COS) die resulteerde in meer dan 30 follikels ≥ 11 mm, gemeten met behulp van een echo-onderzoek.
 - Een basale antrale follikeltelling (AFC) > 20 .
 - Polycysteus ovariumsyndroom (PCOS).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Evaluatie onvruchtbaarheid voorafgaand aan het begin van de behandeling

Voor het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar vastgesteld te worden. In het bijzonder moet gekeken worden naar en gepaste specifieke behandeling worden gegeven voor hypothyreoïdie, adrenocorticale insufficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus. Ook moeten patiënten worden onderzocht op aandoeningen die een contra-indicatie vormen voor zwangerschap, voordat de behandeling met Elonva wordt gestart.

Dosering tijdens de stimulatiecyclus

Elonva is uitsluitend bestemd voor enkelvoudige subcutane injectie. Binnen één behandelingscyclus dienen geen extra injecties Elonva te worden toegediend (zie ook rubriek 4.2).

Na het toedienen van Elonva dient er geen extra FSH-bevattend middel te worden toegediend vóór stimulatiedag 8 (zie ook rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie kan de eliminatiesnelheid van corifollitropine alfa verminderd zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Daarom wordt het gebruik van Elonva bij deze patiënten niet aanbevolen.

Niet aanbevolen met een GnRH-agonistprotocol bij vrouwen die ART ondergaan

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Elonva in combinatie met een GnRH-agonist. De uitslagen van een klein en niet-gecontroleerd onderzoek lijken te duiden op een hogere ovariële respons dan bij gebruik in combinatie met een GnRH-antagonist. Daarom wordt het gebruik van Elonva in combinatie met een GnRH-agonist niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.2).

Niet aanbevolen bij mannelijke adolescenten die in het verleden behandeld zijn met GnRH, gonadotropinen of testosteron.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die in het verleden behandeld zijn met GnRH, gonadotropinen (bijv. hCG, FSH) en androgenen (bijv. testosteron, etc.), behalve voor diagnostische testdoeleinden.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

OHSS is een medische aandoening die zich onderscheidt van een ongecompliceerde ovariumvergroting. Klinische symptomen van lichte en matig ernstige OHSS zijn buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige ovariumvergroting en ovariële cysten. Ernstige OHSS kan levensbedreigend zijn. Klinische symptomen van ernstige OHSS zijn grote ovariumcysten, acute buikpijn, ascites, pleurale effusie, hydrothorax, dyspneu, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan in samenhang met OHSS een veneuze of arteriële trombo-embolie optreden. Voorbijgaande afwijkingen in uitslagen van leverfunctietests die wijzen op een leverfunctiestoornis met of zonder morfologische veranderingen in een leverbiopt zijn ook gemeld in verband met OHSS.

OHSS kan worden veroorzaakt door het toedienen van hCG en door zwangerschap (endogeen hCG). Doorgaans treedt vroege OHSS op binnen 10 dagen na het toedienen van hCG. De aandoening kan

gepaard gaan met een overmatige ovariële respons op gonadotrofinestimulatie. Late OHSS treedt meer dan 10 dagen na het toedienen van hCG op, als gevolg van de hormonale veranderingen door de zwangerschap. Vanwege het risico op OHSS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven.

Vrouwen van wie bekend is dat zij risicofactoren hebben voor een sterke ovariële respons, kunnen bijzonder gevoelig zijn voor het ontwikkelen van OHSS na behandeling met Elonva. Bij vrouwen die voor het eerst een ovariële stimulatiecyclus ondergaan en van wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt intensieve controle op vroege klachten en symptomen van OHSS aanbevolen.

Volg bij ART (Assisted Reproductive Technology) de huidige klinische praktijk om het risico op OHSS te verkleinen. Om het risico op OHSS te verkleinen is het belangrijk om de aanbevolen dosering van Elonva en het behandelingschema voor Elonva op te volgen en zorgvuldig de ovariële respons te monitoren. Om het risico op OHSS te monitoren moet voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling echografisch de ontwikkeling van follikels worden bepaald. Gelijktijdige meting van het gehalte serumoestradiol kan ook nuttig zijn. Bij ART (Assisted Reproductive Technology) is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van OHSS bij 18 of meer follikels met een diameter van 11 mm of groter.

Indien zich OHSS ontwikkelt, moeten de standaard en geschikte maatregelen voor de behandeling van OHSS worden genomen.

Ovariumtorsie

Er is melding gemaakt van ovariumtorsie na behandeling met gonadotrofinen, waaronder Elonva. Ovariumtorsie kan gerelateerd zijn aan andere aandoeningen, zoals OHSS, zwangerschap, eerdere buikoperaties, een in het verleden ondergane operatie van ovariumtorsie en eerdere of huidige ovariumcysten. Schade aan het ovarium ten gevolge van verminderde bloedtoevoer kan worden beperkt door vroege diagnose en onmiddellijke detorsie.

Meerlingzwangerschap

Bij alle behandelingen met gonadotrofine, waaronder behandeling met Elonva, is melding gemaakt van meerlingzwangerschappen en -geboorten. Voordat met de behandeling wordt begonnen, moeten de vrouw en haar partner worden ingelicht over de eventuele risico's voor de moeder (zwangerschaps- en partuscomplicaties) en voor de neonaat (laag geboortegewicht). Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerlingzwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal ingebrachte embryo's.

Ectopische zwangerschap

Onvruchtbare vrouwen die ART-behandelingen ondergaan, hebben een verhoogde incidentie van ectopische zwangerschappen. Het is van belang in een vroeg stadium echografisch te bevestigen dat de zwangerschap intra-uterien is, en de mogelijkheid van extra-uteriene zwangerschap uit te sluiten.

Aangeboren misvormingen

De incidentie van aangeboren misvorming na ART-procedures kan wellicht iets verhoogd zijn vergeleken met een spontane conceptie. Vermoed wordt dat dit een gevolg is van verschillen in de eigenschappen van de ouders (bv. de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en van de hogere incidentie van meerlingzwangerschappen.

Neoplasma van de ovaria en van andere delen van het voortplantingsstelsel

Er is melding gemaakt van neoplasma van de ovaria en van andere delen van het voortplantingsstelsel, zowel benigne als maligne, bij vrouwen die meerdere infertiliteitsbehandelingen

hebben ondergaan. Men heeft niet vastgesteld of behandeling met gonadotrofinen de risico's van deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen wel of niet verhoogt.

Vaatcomplicaties

Er is melding gemaakt van trombo-embolische incidenten, zowel ten gevolge van als losstaand van OHSS, na behandeling met gonadotrofinen, waaronder Elonva. Intravasculaire trombose, die kan ontstaan in veneuze of arteriële vaten, kan leiden tot een verminderde bloedstroom naar vitale organen of de extremiteiten. Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor trombo-embolische incidenten, zoals een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis, ernstige obesitas of trombofilie, kan dit risico door behandeling met gonadotrofinen nog verder worden verhoogd. Bij dergelijke vrouwen moeten de voordelen van het toedienen van gonadotrofinen tegen de risico's worden afgewogen. Daarbij moet wel worden overwogen dat zwangerschap zelf ook al een verhoogd risico van trombose met zich meebrengt.

Pediatrische patiënten

Verhoogde endogene FSH-spiegels zijn indicatief voor primair testiculair falen. Dergelijke patiënten reageren niet op Elonva/hCG-therapie.

Na voltooiing van de puberteitsovergang met gecombineerde Elonva- en hCG-behandeling is langdurige behandeling met testosteron vereist bij HH-patiënten om secundaire geslachtskenmerken te behouden. Vervolgbehandelingsprotocollen voor hormonale ondersteuning zijn echter niet geëvalueerd.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interactie tussen Elonva en andere geneesmiddelen uitgevoerd. Omdat corifollitropine alfa geen substraat van cytochroom P450-enzymen is, verwacht men geen metabole interacties met andere geneesmiddelen.

Elonva kan een vals-positieve hCG-zwangerschapstest veroorzaken wanneer de test wordt gedaan tijdens de ovariële stimulatiefase van de ART-cyclus. Dit wordt mogelijk veroorzaakt doordat sommige hCG-zwangerschapstesten kruisreageren met het peptide aan de carboxylterminus van de bèta-subgroep van Elonva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens voorhanden om een ongunstig zwangerschapsresultaat uit te sluiten in het geval dat iemand gedurende zwangerschap onopzettelijk Elonva krijgt toegediend. Bij onderzoek met dieren is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Elonva tijdens zwangerschap is niet geïndiceerd.

Borstvoeding

Het gebruik van Elonva tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven is niet geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Elonva is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid bij vrouwen:

Bij vrouwen wordt Elonva gebruikt bij de behandeling van gecontroleerde ovariumstimulatie in combinatie met GnRH in ART-programma's (zie rubriek 4.1).

Elonva is geïndiceerd voor de behandeling van HH bij mannelijke adolescenten:

Bij mannelijke adolescenten (14 jaar en ouder) wordt Elonva gebruikt bij de behandeling van hypogonadotroop hypogonadisme in combinatie met hCG (zie rubriek 4.1). Het is echter niet bekend of deze behandeling effect heeft op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Elonva kan duizeligheid veroorzaken. Patiënten moet worden geadviseerd om geen voertuig te besturen en geen machines te bedienen als zij zich duizelig voelen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Elonva bij vrouwen in klinische onderzoeken (N = 2397) zijn bekkenongemak (6,0 %), OHSS (4,3 %, zie ook rubriek 4.4), hoofdpijn (4,0 %), bekkenpijn (2,9 %), misselijkheid (2,3 %), vermoeidheid (1,5 %) en gevoelige borsten (1,3 %).

Tabel met bijwerkingen

In de onderstaande tabel staan de voornaamste bijwerkingen bij volwassenen die met Elonva zijn behandeld in klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties, zowel lokaal als gegeneraliseerd, waaronder uitslag*
Psychische stoornissen	Soms	Stemmingswisselingen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms	Hoofdpijn Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Soms	Opvliegers
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak Soms	Misselijkheid Opgezette buik, braken, diarree, obstipatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Rugpijn
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Soms	Spontane abortus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak Soms	OHSS, bekkenpijn, bekkenongemak, gevoelige borsten Torsie van het ovarium, adnexa uteri pijn, premature ovulatie, borstpijn

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Hematoom op injectieplaats, pijn op injectieplaats, prikkelbaarheid
Onderzoeken	Soms	Verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Procedurepijn

*Bijwerkingen geïdentificeerd door middel van postmarketingsurveillance.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Daarnaast zijn ectopische zwangerschap en meerlingzwangerschap gemeld. Men veronderstelt dat deze gerelateerd zijn aan ART of aan opeenvolgende zwangerschappen.

In zeldzame gevallen is behandeling met Elonva net als bij andere gonadotrofinen gepaard gegaan met trombo-embolie.

Pediatrische patiënten (14 jaar en ouder)

In de onderstaande tabel staan de bijwerkingen die met Elonva zijn gemeld in een klinisch onderzoek bij mannelijke adolescenten (17 patiënten gedoseerd) volgens systeem/orgaanklasse en frequentie: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie ¹	Bijwerking
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Braken
Bloedvataandoeningen	Vaak	Opvliegers
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn op injectieplaats

¹ Bijwerkingen die slechts één keer worden gemeld, worden als vaak vermeld omdat een enkele melding de frequentie boven de 1% verhoogt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij vrouwen

Het risico van OHSS kan toenemen door het toedienen van meer dan één injectie Elonva binnen één behandelingscyclus of door een te hoge dosis Elonva en/of (rec)FSH (zie OHSS in rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De effecten van een overdosis Elonva op de mannelijke adolescenten zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotropinen, ATC-code: G03GA09

Werkingsmechanisme

Corifollitropine alfa is bedoeld als duurzame follikelstimulans met hetzelfde farmacodynamische profiel als (rec)FSH, maar met een aanzienlijk langere duur van de FSH-activiteit. De lange duur van de FSH-activiteit is tot stand gekomen door toevoeging van het carboxy-terminale peptide van de β -subunit humaan choriongonadotrofine (hCG) aan de β -keten van humaan FSH. Corifollitropine alfa vertoont geen intrinsieke LH/hCG-activiteit.

Bij vrouwen

Aangezien corifollitropine alfa de aangroei van meerdere follikels kan initiëren en een volle week lang kan onderhouden, kan een enkele subcutane injectie van de aanbevolen dosis Elonva als vervanging dienen van de eerste zeven dagelijkse injecties van een willekeurig (rec)FSH-preparaat in een COS-behandelingscyclus.

Pediatrische populatie van mannelijke adolescenten (14 jaar en ouder)

De aanhoudende FSH-activiteit van corifollitropine alfa stimuleert de onrijpe Sertoli-cellen in de testis om de gonadale ontwikkeling te initiëren ter ondersteuning van toekomstige spermatogenese. De combinatie van FSH met hCG is om de puberteit te initiëren met stimulatie van de Leydig-celfunctie en de testosteron-productie te verhogen totdat de testiculaire volumes de volwassen grootte bereiken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In drie gerandomiseerde, dubbelblinde klinische onderzoeken werd de behandeling met een enkele subcutane injectie met Elonva, 100 microgram (ENSURE-studie) of 150 microgram (ENGAGE- en PURSUE-studie), gedurende de eerste zeven dagen van COS vergeleken met de behandeling met een dagelijkse dosis van respectievelijk 150, 200 of 300 IE recFSH. Onderdrukking van de hypofyse met een GnRH-antagonist (injectie van ganirelix-acetaat in een dagelijkse dosis van 0,25 mg) werd in elk van de drie klinische onderzoeken toegepast.

In de ENSURE-studie werden 396 gezonde, normaal ovulerende vrouwen in de leeftijd van 18 tot 36 jaar met een lichaamsgewicht lager dan of gelijk aan 60 kg gedurende één cyclus behandeld met 100 microgram Elonva en onderdrukking van de hypofyse met een GnRH-antagonist, als onderdeel van een ART-programma. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het aantal verkregen oöcyten. De mediane totale stimulatie duur was voor beide groepen 9 dagen, wat aangeeft dat twee dagen van recFSH vereist waren voor volledige eierstokstimulatie vanaf stimulatiedag 8 (recFSH werd in dit onderzoek op de dag van hCG toegediend).

In de ENGAGE-studie werden 1506 gezonde, normaal ovulerende vrouwen in de leeftijd van 18 tot 36 jaar met een lichaamsgewicht hoger dan 60 kg en lager dan of gelijk aan 90 kg, gedurende één cyclus behandeld met 150 microgram Elonva en onderdrukking van de hypofyse met een GnRH-antagonist, als onderdeel van een ART-programma. De co-primaire werkzaamheidseindpunten waren het percentage aanhoudende zwangerschappen en het aantal verkregen oöcyten. De mediane totale stimulatie duur was voor beide groepen 9 dagen, wat aangeeft dat twee dagen van recFSH vereist waren voor volledige eierstokstimulatie vanaf stimulatiedag 8 (recFSH werd in dit onderzoek op de dag van hCG toegediend).

In het PURSUE-onderzoek werden 1390 gezonde, normaal ovulerende vrouwen in de leeftijd van 35 tot 42 jaar met een lichaamsgewicht hoger dan of gelijk aan 50 kg, gedurende één cyclus behandeld met 150 microgram Elonva en onderdrukking van de hypofyse met een GnRH-antagonist, als onderdeel van een ART-programma. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage vitale zwangerschappen. Het aantal verkregen oöcyten was een belangrijk secundair werkzaamheidseindpunt.

De mediane totale stimulatie duur was voor beide groepen 9 dagen, wat aangeeft dat één dag van recFSH vereist was voor volledige eierstokstimulatie vanaf stimulatiedag 8 (in dit onderzoek werd op de dag van hCG geen recFSH toegediend).

Aantal verkregen oöcyten

In alle drie onderzoeken leidde de behandeling met een enkele injectie met Elonva, 100 of 150 microgram gedurende de eerste zeven dagen van COS, tot een hoger aantal verkregen oöcyten in vergelijking met een dagelijkse dosis recFSH. De verschillen lagen echter binnen de marges van vooraf bepaalde equivalentie (ENGAGE en ENSURE) of non-inferioriteit (PURSUE). Zie onderstaande Tabel 1.

**Tabel 1: Gemiddeld aantal verkregen oöcyten bij ENSURE, ENGAGE en PURSUE
Intent-to-treat-populatie (ITT)**

Parameter	ENSURE (leeftijd 18-36 jaar) (lichaamsgewicht ≤ 60 kg)		ENGAGE (leeftijd 18-36 jaar) (lichaamsgewicht > 60 kg en ≤ 90 kg)		PURSUE (leeftijd 35-42 jaar) (lichaamsgewicht ≥ 50 kg)	
	Elonva 100 µg	recFSH 150 IE	Elonva 150 µg	recFSH 200 IE	Elonva 150 µg	recFSH 300 IE
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Gemiddeld aantal oöcyten	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Verschil [95% BI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2; 1,2]	

Zwangerschap na verse cycli van ENGAGE en PURSUE

In de ENGAGE-studie werd de non-inferioriteit tussen Elonva en recFSH aangetoond in percentages aanhoudende zwangerschappen, waarbij aanhoudende zwangerschap gedefinieerd was als de aanwezigheid van minstens één foetus met hartactiviteit, beoordeeld op minstens 10 weken na embryotransfer.

In de PURSUE-studie werd de non-inferioriteit tussen Elonva en recFSH aangetoond aan de hand van het percentage vitale zwangerschappen, waarbij het percentage vitale zwangerschappen gedefinieerd was als het percentage proefpersonen met minstens één foetus met hartactiviteit, beoordeeld 5 tot 6 weken na embryotransfer.

De zwangerschapsresultaten na verse cycli van ENGAGE en PURSUE staan in onderstaande Tabel 2 weergegeven.

**Tabel 2: Zwangerschapsresultaten na verse cycli van ENGAGE en PURSUE
Intent-to-treat-populatie (ITT)**

Parameter	Verse Cycli van ENGAGE [†] (leeftijd 18-36 jaar) (lichaamsgewicht > 60 kg en ≤ 90 kg)			Verse Cycli van PURSUE [‡] (leeftijd 35-42 jaar) (lichaamsgewicht ≥ 50 kg)		
	Elonva 150 µg	recFSH 200 IE	Verschil [95 % BI]	Elonva 150 µg	recFSH 300 IE	Verschil [95 % BI]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Percentage vitale zwangerschappen	39,9 %	39,1 %	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9 %	26,9 %	-3,0 [-7,3; 1,4]

Parameter	Verse Cycli van ENGAGE [†] (leeftijd 18-36 jaar) (lichaamsgewicht > 60 kg en ≤ 90 kg)			Verse Cycli van PURSUE [‡] (leeftijd 35-42 jaar) (lichaamsgewicht ≥ 50 kg)		
Percentage aanhoudende zwangerschappen	39,0 %	38,1 %	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2 %	24,0 %	-1,9 [-6,1; 2,3]
Percentage levendgeboorten*	35,6 %	34,4 %	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3 %	23,4 %	-2,3 [-6,5; 1,9]

[†]Het primaire werkzaamheidseindpunt van de ENGAGE-studie was aanhoudende zwangerschap (beoordeeld op minstens 10 weken na embryotransfer).

[‡]Het primaire werkzaamheidseindpunt van de PURSUE-studie was het percentage vitale zwangerschappen, gedefinieerd als het percentage proefpersonen met minstens één foetus met hartactiviteit, beoordeeld op 5 tot 6 weken na embryotransfer.

*Het percentage levendgeboorten was een secundair werkzaamheidseindpunt van ENGAGE en PURSUE.

In deze klinische onderzoeken was het veiligheidsprofiel van een enkele injectie Elonva vergelijkbaar met dagelijkse injecties recFSH.

Zwangerschap na Frozen-Thawed Embryo Transfer cycli (FTET, embryotransfer na cryopreservatie) van ENGAGE en PURSUE

In de FTET vervolgstudie van ENGAGE waren vrouwen geïncludeerd die ten minste één embryo hadden laten ontdooien voor gebruik na ten minste één jaar cryopreservatie. Het gemiddelde aantal teruggeplaatste embryo's binnen de FTET cycli van ENGAGE was 1,7 in beide behandelingsgroepen.

In de FTET vervolgstudie van PURSUE, waren vrouwen geïncludeerd die ten minste één embryo hadden laten ontdooien voor gebruik binnen twee jaar na de laatste cryopreservatie voor deze studie. Het gemiddelde aantal teruggeplaatste embryo's binnen de FTET cycli van PURSUE was 2,4 in beide behandelingsgroepen. Deze studie leverde ook veiligheidsgegevens op over de baby's geboren middels terugplaatsing van gecryopreserveerde embryo's.

Het maximale aantal FTET cycli was 5 en 4 voor respectievelijk de FTET vervolgstudie ENGAGE en PURSUE. De zwangerschapsresultaten van de eerste twee FTET cycli van ENGAGE en PURSUE zijn samengevat in onderstaande Tabel 3.

**Tabel 3: Zwangerschapsresultaten na FTET cycli van ENGAGE en PURSUE
Intent-to-treat-populatie (ITT)**

	FTET Cycli van ENGAGE (leeftijd 18-36 jaar) (lichaamsgewicht > 60 kg en ≤ 90 kg)						FTET Cycli van PURSUE (leeftijd 35-42 jaar) (lichaamsgewicht ≥ 50 kg)					
	Elonva 150 µg			recFSH 200 IE			Elonva 150 µg			recFSH 300 IE		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
FTET Cyclus 1^a												
Aanhoudende zwangerschappen	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Levendgeboorten	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
FTET Cyclus 2^a												
Aanhoudende zwangerschappen	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Levendgeboorten	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = aantal personen met gebeurtenis ; N = totaal aantal personen

^a Per embryotransfer.

Congenitale misvormingen gemeld bij baby's na een frozen-thawed embryo transfer (FTET) cyclus

Na gebruik van Elonva, werden 61 baby's geboren na een FTET cyclus in de follow-up van het PURSUE-onderzoek en 607 baby's werden geboren na een verse ART (Assisted Reproductive Technology) cyclus in de ENSURE-, ENGAGE- en PURSUE-onderzoeken gezamenlijk. Het percentage congenitale misvormingen (ernstig en minder ernstig gecombineerd) gemeld bij baby's geboren na een FTET cyclus in de follow-up van het PURSUE-onderzoek (16,4 %) was vergelijkbaar met die gemeld bij baby's geboren na een verse ART cyclus in de ENSURE-, ENGAGE- en PURSUE-onderzoeken gezamenlijk (16,8 %).

Immunogeniciteit

Van de 2511 met Elonva behandelde vrouwen die werden beoordeeld op de aanmaak van antilichamen na de behandeling, vertoonden er vier (0,16 %) aanwijzingen van aanmaak van antilichamen, onder wie drie die één keer aan Elonva waren blootgesteld en één die twee keer aan Elonva was blootgesteld. In elk van de gevallen waren deze antilichamen niet-neutraliserend en verstoorde zij niet de respons op stimulatie of de normale fysiologische respons van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as (HPO-as). Twee van deze vier vrouwen werden zwanger tijdens dezelfde behandelingscyclus waarin antilichamen werden gedetecteerd, wat erop wijst dat de aanwezigheid van niet-neutraliserende antilichamen na stimulatie met Elonva niet klinisch relevant is.

Pediatrische patiënten

Er is een open-label werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek met één groep uitgevoerd om de behandeling met Elonva in combinatie met hCG voor het induceren en/of herstellen van de puberteit en het induceren en/of herstellen van spermatogenese te evalueren bij 17 mannelijke adolescenten van 14 jaar en ouder voor de behandeling van hypogonadotroop hypogonadisme. Een priming-periode met Elonva in plaats van hCG bij adolescenten met HH werd opgenomen om het gonadotropinepatroon van normale puberteit na te bootsen, door FSH-receptoren op Sertoli-cellen te stimuleren met corifollitropine alfa voorafgaand aan stimulatie van LH-receptoren op Leydig-cellen met hCG. De studie sloot mannen uit die eerder een behandeling met GnRH, gonadotropinen of testosteron hadden gekregen. Elonva werd gedurende 64 weken eens per 2 weken toegediend, alleen gedurende de eerste 12 weken (priming-periode), gevolgd door 52 weken in combinatie met tweemaal per week doses hCG (500 tot 5000 IE) (gecombineerde behandelingsperiode).

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid werd aangetoond door een toename van het testisvolume. Dit werd gemeten als de som van de volumes van de linker- en rechtertestikels door middel van echografie. Tijdens de gehele behandelingsperiode veranderde de toename van het testikelvolume in week 64 van een geometrisch gemiddelde van 1,4 ml naar 12,9 ml, een gemiddelde toename van 9,43 (95%-BI: 7,44; 11,97). Het primaire eindpunt voor veiligheid toonde aan dat corifollitropine alfa over het algemeen goed werd verdragen zonder gevallen van bevestigde anti-corifollitropine alfa-antilichamen, geen onverwachte waarden of veranderingen in klinische laboratoriumgegevens of beoordelingen van vitale functies (zie ook rubriek 4.8).

Aanvullende bevindingen in week 64 waren onder meer verhoogde testosteronspiegels, groeisnelheid en progressie van de puberteit (Tanner III, IV en V) welke een passende respons op hCG aangaven. Dalende spiegels van 'Anti-Müllerian hormone' en verhogingen van Inhibine B-spiegels duiden op het begin van spermatogenese.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van corifollitropine alfa zijn geëvalueerd na subcutane toediening bij vrouwen die een COS-behandelingscyclus ondergingen.

Wegens de lange eliminatiehalfwaardetijd zijn na toediening van de aanbevolen dosis de serumconcentraties van corifollitropine alfa toereikend om een hele week lang de meervoudige groei van follikels te laten voortduren. Dit rechtvaardigt vervanging van de eerste zeven dagelijkse injecties (rec)FSH door een enkele subcutane injectie Elonva tijdens COS om in een ART-programma meervoudige follikels en zwangerschap tot ontwikkeling te laten komen (zie rubriek 4.2).

Het lichaamsgewicht is een bepalende factor voor de mate van blootstelling aan corifollitropine alfa. De blootstelling aan corifollitropine alfa na een enkele subcutane injectie is 665 uur*ng/ml (AUC, 426-1037 uur*ng/ml¹) en is vergelijkbaar na toediening van 100 microgram corifollitropine alfa aan vrouwen met een lichaamsgewicht lager dan of gelijk aan 60 kg en na toediening van 150 microgram corifollitropine alfa aan vrouwen met een lichaamsgewicht hoger dan 60 kg.

Absorptie

Na een enkele subcutane injectie Elonva is de maximale serumconcentratie van corifollitropine alfa 4,24 ng/ml (2,49-7,21 ng/ml¹) en deze wordt 44 uur (35 - 57 uur¹) na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 58 % (48 - 70 %¹).

Distributie

Distributie, metabolisme en eliminatie van corifollitropine alfa lijken veel op die van andere gonadotrofinen, zoals FSH, hCG en LH. Na absorptie in het bloed wordt corifollitropine alfa voornamelijk gedistribueerd naar de ovaria en de nieren. Het distributievolume in steady state is 9,2 l (6,5 - 13,1 l¹). Blootstelling aan corifollitropine alfa neemt binnen het bereik van 60 microgram tot 240 microgram recht evenredig toe met de dosis.

Eliminatie

Corifollitropine alfa heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 70 uur (59 - 82 uur¹) en een klaring van 0,13 l/u (0,10 - 0,18 l/u¹). Eliminatie van corifollitropine alfa gebeurt hoofdzakelijk via de nieren en de eliminatiesnelheid kan bij patiënten met nierinsufficiëntie verlaagd zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Het levermetabolisme draagt in mindere mate bij aan de eliminatie van corifollitropine alfa.

¹ Voorspeld bereik voor 90 % van de proefpersonen.

Andere speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over patiënten met een verminderde leverfunctie, is het niet waarschijnlijk dat leverfalen het farmacokinetisch profiel van corifollitropine alfa beïnvloedt.

Pediatrische populaties

In een onderzoek bij mannelijke adolescenten van 14 tot 18 jaar met hypogonadotroop hypogonadisme (n=17) aan wie 100 microgram (lichaamsgewicht 60 kg of minder) of 150 microgram (lichaamsgewicht hoger dan 60 kg) Elonva eens per twee weken werd gegeven, waren de gemiddelde dalplasmaconcentraties van Elonva (twee weken na dosis) 591 ng/ml wanneer Elonva alleen werd toegediend en 600 ng/ml wanneer Elonva gelijktijdig werd toegediend met hCG (tweemaal per week toegediend). De serumconcentraties van Elonva waren vergelijkbaar bij deelnemers die doses van 100 microgram en 150 microgram Elonva kregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en veiligheidsfarmacologie.

Onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen toonden aan dat corifollitropine alfa de vruchtbaarheid niet nadelig beïnvloedt. Het toedienen van corifollitropine alfa aan ratten en konijnen, voor en direct na de paring en gedurende de vroege fasen van de zwangerschap, heeft embryotoxiciteit als gevolg gehad. Bij konijnen is teratogeniciteit waargenomen bij toediening vóór de paring. Zowel embryotoxiciteit als teratogeniciteit worden beschouwd als een gevolg van de superovulatoire toestand van het dier, dat niet in staat is een aantal embryo's te ondersteunen dat hoger is dan een bepaald fysiologisch plafond. De relevantie van deze bevindingen ten aanzien van het klinisch gebruik van Elonva is beperkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Sucrose
Polysorbaat 20
Methionine
Natriumhydroxide (voor het bijstellen van de pH)
Zoutzuur (voor het bijstellen van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Het is toegestaan dat de patiënt, het product vanwege het gemak bewaart bij een temperatuur van 25 °C of lager gedurende een periode van niet meer dan 1 maand.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elonva wordt geleverd in voorgevulde luer-lockspuiten van 1 ml (hydrolytisch glas type I), gesloten met een zuiger van bromobutylelastomeer en een puntdop. De spuit is uitgerust met een automatisch beveiligingssysteem, ter voorkoming van prikletsel na gebruik, en is verpakt samen met een steriele injectienaald. Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing voor injectie.

Elonva is verkrijgbaar in een verpakkingseenheid van 1 voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik Elonva niet als de oplossing niet helder is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2010
Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

DD maand JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

MSD Biotech B.V.
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Nederland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Elonva 100 microgram oplossing voor injectie
corifollitropine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 100 microgram corifollitropine alfa in 0,5 ml oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere stoffen: natriumcitraat, sucrose, polysorbaat 20, methionine, natriumhydroxide (voor het bijstellen van de pH), zoutzuur (voor het bijstellen van de pH), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Oplossing voor injectie**

1 voorgevulde spuit met een automatisch veiligheidssysteem (ter voorkoming van verwonding) en een steriele injectienaald.
0,5 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik (SC)

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren door de apotheker

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren door de patiënt

Er zijn 2 mogelijkheden:

1. Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij of beneden 25 °C voor een periode van niet langer dan 1 maand.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/609/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar>

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJTELABEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Elonva 100 microgram injectievloeistof
corifollitropine alfa
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Elonva 150 microgram oplossing voor injectie
corifollitropine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 150 microgram corifollitropine alfa in 0,5 ml oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere bestanddelen: natriumcitraat, sucrose, polysorbaat 20, methionine, natriumhydroxide (voor het bijstellen van de pH), zoutzuur (voor het bijstellen van de pH), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Oplossing voor injectie**

1 voorgevulde spuit met een automatisch veiligheidssysteem (ter voorkoming van verwonding) en een steriele injectienaald.
0,5 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik (SC)

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren door de apotheker

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren door de patiënt

Er zijn 2 mogelijkheden:

1. Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij of beneden 25 °C voor een periode van niet langer dan 1 maand.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/609/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar>

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJTELABEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Elonva 150 microgram injectievloeistof
corifollitropine alfa
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Elonva 100 microgram oplossing voor injectie Elonva 150 microgram oplossing voor injectie corifollitropine alfa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Elonva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Elonva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Elonva bevat de werkzame stof corifollitropine alfa en behoort tot de groep geneesmiddelen met de naam gonadotrofinen. Gonadotrofinen zijn belangrijk voor de vruchtbaarheid en de voortplanting bij de mens. Een van deze gonadotrofinen is het follikelstimulerend hormoon (FSH) dat bij vrouwen nodig is voor de groei en ontwikkeling van follikels (kleine ronde zakjes in de eierstokken die de eicellen bevatten) en bij jongvolwassen mannen (14 jaar en ouder) voor de behandeling van vertraagde puberteit als gevolg van hypogonadotroop hypogonadisme (HH), in combinatie met een geneesmiddel dat humaan choriogonadotrofine (hCG) wordt genoemd.

Bij vrouwen

Elonva wordt gebruikt als hulpmiddel om zwanger te worden bij vrouwen die worden behandeld voor verminderde vruchtbaarheid, bijvoorbeeld met *in-vitro*fertilisatie (IVF). Bij IVF worden de eicellen uit de eierstok gehaald en bevrucht in het laboratorium. Enkele dagen later worden de embryo's overgebracht naar de baarmoeder. Elonva zorgt ervoor dat meerdere follikels tegelijkertijd uitgroeien en zich ontwikkelen door middel van gecontroleerde stimulatie van de eierstokken.

Bij jongvolwassen mannen (14 jaar en ouder)

Elonva wordt gebruikt om de ontwikkeling en functie van de testikels te activeren en de ontwikkeling van mannelijke geslachtskenmerken op te wekken bij jongvolwassen mannen met een vertraagde puberteit als gevolg van HH.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft kanker in de eierstokken, borsten, baarmoeder of hersenen (hypofyse of hypothalamus).
- U heeft onlangs onverwacht vaginale bloedingen gehad, anders dan uw menstruatie, waarvan de oorzaak niet bekend is.
- Uw eierstokken werken niet door een aandoening die primair falen van ovaria wordt genoemd.
- U heeft eierstokcysten of vergrote eierstokken.

- U heeft afwijkingen aan de geslachtsorganen die een normale zwangerschap onmogelijk maken.
- U heeft vleesbomen (fibroïde gezwellen) in de baarmoeder die een normale zwangerschap onmogelijk maken.
- U heeft risicofactoren voor OHSS (OHSS is een ernstig medisch probleem dat kan ontstaan wanneer de eierstokken te sterk worden gestimuleerd. Zie hieronder voor meer uitleg.)
 - o U heeft polycysteus ovariumsyndroom (PCOS).
 - o U heeft ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) gehad.
 - o U heeft eerder een behandelingscyclus van gecontroleerde stimulatie van de eierstokken gehad met als resultaat de groei van meer dan 30 follikels van 11 mm of groter.
 - o De basale antrale follikeltelling (het aantal kleine follikels aanwezig in de eierstokken aan het begin van de menstruatiecyclus) is hoger dan 20.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Behandeling met gonadotrofinen zoals Elonva kan ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) veroorzaken. Dit is een ernstige medische aandoening waarbij de eierstokken te sterk gestimuleerd worden en de groeiende follikels groter worden dan normaal. In zeldzame gevallen kan OHSS levensbedreigend zijn. Daarom is intensieve controle door uw arts zeer belangrijk. Om het effect van de behandeling te controleren, maakt uw arts echo's van uw eierstokken. Uw arts kan ook de hormoonspiegels in het bloed controleren (zie ook rubriek 4).

OHSS zorgt ervoor dat zich plotseling vocht ophoopt in uw buik- en borstgebied en kan de vorming van bloedstolsels veroorzaken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van:

- ernstige zwelling van de buik en pijn in de buik
- misselijkheid
- overgeven
- plotselinge gewichtstoename door vochtophoping
- diarree
- minder plassen
- moeite met ademen.

U mag Elonva maar één keer gebruiken tijdens een behandelingscyclus, anders kan de kans op OHSS toenemen.

Vertel het, vóór het starten met het gebruik van dit geneesmiddel, uw arts als u:

- ooit ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) heeft gehad.

Ovariumtorsie

Ovariumtorsie is het draaien van een eierstok. Wanneer de eierstok gedraaid is, kan dat ervoor zorgen dat de bloedtoevoer naar de eierstok wordt afgesneden.

Vertel het, vóór het starten van het gebruik van dit geneesmiddel, uw arts als u:

- ooit ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) heeft gehad
- zwanger bent of denkt te zijn
- ooit een buikoperatie heeft gehad
- ooit een gedraaide eierstok heeft gehad
- cysten in uw eierstok(ken) heeft of heeft gehad.

Bloedstolsel (trombose)

Behandeling met gonadotrofinen zoals Elonva kan (net als zwangerschap) het risico op bloedstolsels (trombose) verhogen. Trombose is de vorming van een bloedstolsel in een bloedvat.

Bloedstolsels kunnen ernstige medische aandoeningen veroorzaken, zoals:

- blokkade in uw longen (longembolie)

- beroerte
- hartaanval
- bloedvataandoeningen (tromboflebitis)
- een onvoldoende bloedtoevoer (diepveneuze trombose), die kan leiden tot het verlies van uw arm of been.

Bespreek dit met uw arts vóór het starten van de behandeling, vooral als:

- u weet dat u al een grotere kans op trombose heeft
- u zelf, of iemand in uw directe familie, ooit trombose heeft gehad
- u ernstig overgewicht heeft.

Meerlingzwangerschappen of aangeboren afwijkingen

Er bestaat een verhoogd risico op het krijgen van een tweeling of zelfs meer dan twee baby's, zelfs als er maar één embryo wordt teruggeplaatst in de baarmoeder. Meerlingzwangerschappen geven een verhoogd gezondheidsrisico voor de moeder en haar baby's. Meerlingzwangerschappen en bepaalde eigenschappen van de paren met vruchtbaarheidsproblemen (bijvoorbeeld de leeftijd van de vrouw, bepaalde problemen met het sperma, genetische achtergrond van beide ouders) kunnen ook verband houden met een grotere kans op aangeboren afwijkingen.

Zwangerschapscomplicaties

Als de behandeling met Elonva leidt tot een zwangerschap, dan is er een grotere kans op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (een ectopische zwangerschap). Daarom moet uw arts vroeg in de zwangerschap een echo-onderzoek doen om een buitenbaarmoederlijke zwangerschap uit te sluiten.

Gezwellen van de eierstokken en van andere voortplantingsorganen

Er zijn gevallen gemeld van gezwellen van de eierstokken en van andere voortplantingsorganen bij vrouwen die vruchtbaarheidsbehandelingen hebben gehad. Het is niet bekend of behandeling met vruchtbaarheidsmiddelen het risico op deze gezwellen bij onvruchtbare vrouwen verhoogt.

Andere medische aandoeningen

Vertel het, vóór het starten van het gebruik van dit geneesmiddel, ook uw arts als:

- u een nieraandoening heeft
- u niet-gereguleerde problemen van de hypofyse of hypothalamus heeft
- u een onvoldoende actieve schildklier heeft (hypothyreoïdie)
- uw bijniere niet goed werken (adrenocorticale insufficiëntie)
- u hoge prolactinespiegels in het bloed heeft (hyperprolactinemie)
- u andere medische aandoeningen heeft (bijvoorbeeld diabetes, een hartaandoening of een andere chronische aandoening)
- uw arts u heeft verteld dat een zwangerschap gevaarlijk voor u zou zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Elonva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Wanneer u tijdens uw vruchtbaarheidsbehandeling met Elonva een zwangerschapstest doet, kan deze test ten onrechte aangeven dat u zwanger bent. Uw arts zal u adviseren wanneer u kunt beginnen met het doen van zwangerschapstesten. Wanneer uw zwangerschapstest positief is, neem dan contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Elonva niet gebruiken als u al zwanger bent, als u denkt zwanger te zijn of als u borstvoeding geeft.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Elonva kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

Elonva bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bij vrouwen

Elonva wordt gebruikt bij vrouwen die behandeld worden voor verminderde vruchtbaarheid, bijvoorbeeld met *in-vitro*fertilisatie (IVF). Tijdens de behandeling wordt Elonva gebruikt in combinatie met een geneesmiddel (ook wel GnRH-antagonist genoemd) om te voorkomen dat uw eierstok te vroeg een eikel afgeeft. Behandeling met de GnRH-antagonist begint meestal 5 tot 6 dagen na de injectie met Elonva.

Het gebruik van Elonva in combinatie met een GnRH-agonist (een ander geneesmiddel om te voorkomen dat uw eierstok te vroeg een eikel afgeeft) wordt afgeraden.

Bij jongvolwassen mannen (14 jaar en ouder)

Elonva in combinatie met een geneesmiddel dat hCG wordt genoemd, wordt gebruikt voor de behandeling van vertraagde puberteit als gevolg van HH. Elonva moet eens per twee weken 's ochtends op dezelfde dag van de week worden toegediend.

Dosis

Vrouwen

Bij de behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd is de dosis Elonva gebaseerd op gewicht en leeftijd.

- Een enkele dosis van 100 microgram wordt aanbevolen bij vrouwen met een gewicht lager dan of gelijk aan 60 kilogram en in de leeftijd van 36 jaar of jonger.
- Een enkele dosis van 150 microgram wordt aanbevolen bij vrouwen die:
 - meer dan 60 kilogram wegen, ongeacht de leeftijd.
 - 50 kilogram of meer wegen en die ouder dan 36 jaar zijn.

Vrouwen ouder dan 36 jaar die minder dan 50 kilogram wegen, zijn niet onderzocht.

		Lichaamsgewicht		
		Minder dan 50 kg	50 – 60 kg	Meer dan 60 kg
Leeftijd	36 jaar of jonger	100 microgram	100 microgram	150 microgram
	Ouder dan 36 jaar	Niet onderzocht	150 microgram	150 microgram

Tijdens de eerste zeven dagen na injectie van Elonva mag u geen (recombinant) follikelstimulerend hormoon ((rec)FSH) gebruiken. Zeven dagen na de injectie met Elonva kan uw arts besluiten om uw stimulatiecyclus voort te zetten met een ander gonadotrofine, zoals (rec)FSH. Dit kan enkele dagen worden voortgezet totdat er genoeg follikels van de juiste grootte zijn. Dit kan worden gecontroleerd door middel van echo-onderzoek. Behandeling met (rec)FSH wordt dan gestopt en hCG (humaan choriongonadotrofine) wordt toegediend om de eicellen te laten uitrijpen. De eicellen worden 34-36 uur later uit de eierstokken gehaald.

Bij jongvolwassen mannen (14 jaar en ouder)

De dosis van Elonva is gebaseerd op lichaamsgewicht:

Voor jongvolwassen mannen die 60 kg of minder wegen

- 100 microgram Elonva eens per twee weken gedurende 12 weken, gevolgd door gelijktijdige toediening van Elonva (eens per 2 weken) met hCG. Indien uw gewicht toeneemt to meer dan 60 kg tijdens de behandeling, mag uw arts uw dosis van Elonva verhogen tot 150 microgram.

Voor jongvolwassen mannen die meer wegen dan 60 kg

- 150 microgram Elonva eens per twee weken gedurende 12 weken, gevolgd door gelijktijdige toediening van Elonva (eens per 2 weken) met hCG.

Combinatietherapie met hCG tweemaal per week (500 – 5000 IE) kan 52 weken of langer nodig zijn om volwassen gonadale ontwikkeling te bereiken.

Hoe wordt dit middel toegediend?

Behandeling met Elonva moet altijd plaatsvinden onder begeleiding van een arts met ervaring in de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen. Elonva moet worden geïnjecteerd onder de huid (subcutaan) in een huidplooi (die u tussen duim en wijsvinger vastpakt), bij voorkeur net onder de navel. De injectie mag worden gegeven door een zorgverlener (bijvoorbeeld een verpleegkundige), uw partner of uzelf, na zorgvuldige instructies van uw arts. Volg bij gebruik van Elonva altijd nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. Een stapsgewijze ‘Instructies voor gebruik’ wordt gegeven aan het eind van deze bijsluiter.

Injecteer Elonva niet in een spier.

Elonva wordt geleverd in voorgevulde spuit met een automatisch veiligheidssysteem dat dient om te voorkomen dat iemand zich na gebruik per ongeluk aan de naald prikt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u meer Elonva of (rec)FSH heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeten bent om Elonva te injecteren op de dag dat u dit had moeten doen, neem dan direct contact op met uw arts. Injecteer Elonva niet zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Een mogelijke complicatie van de behandeling met gonadotrofinen zoals Elonva is ongewenste overstimulatie van de eierstokken. De kans om deze complicatie te krijgen, kan worden verkleind door het aantal rijpende follikels zorgvuldig te controleren. Uw arts maakt echo's van uw eierstokken om het aantal rijpende follikels zorgvuldig te controleren. Uw arts kan ook de hormoonspiegels in uw bloed controleren. De eerste verschijnselen van overstimulatie van de eierstokken kunnen worden opgemerkt als pijn in de buik, misselijkheid of diarree. Overstimulatie van de eierstokken kan zich ontwikkelen tot een medische aandoening met de naam ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit is een ernstige medische complicatie. In ernstigere gevallen kan dit leiden tot vergroting van de eierstokken, ophoping van vocht in de buik en/of borst (wat plotselinge gewichtstoename kan veroorzaken) of bloedstolsels in de bloedvaten.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u pijn in de buik of een van de andere verschijnselen van ovariële hyperstimulatie heeft, ook als deze klachten enkele dagen na toediening van de injectie optreden.

De kans op het krijgen van een bijwerking wordt omschreven in de volgende categorieën:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 vrouwen)

- Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)
- Bekkenpijn
- Misselijkheid
- Hoofdpijn
- Bekkenongemak
- Gevoelige borsten
- Vermoeidheid.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 vrouwen)

- Gedraaide eierstok (ovariumtorsie)
- Toename leverenzymen
- Miskraam
- Pijn na het oogsten van eicellen
- Procedurepijn
- Te vroeg vrijkomen van een eikel (voortijdige ovulatie)
- Opgezette buik
- Overgeven
- Diarree
- Verstopping (obstipatie)
- Rugpijn
- Pijnlijke borsten
- Blauwe plek of pijn op de injectieplaats
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen
- Duizeligheid
- Opvliegers.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Allergische reacties (overgevoelighedsreacties, zowel lokaal als verspreid, waaronder uitslag).

Buitenbaarmoederlijke zwangerschappen (ectopische zwangerschappen) en meerlingzwangerschappen zijn ook gemeld. Deze bijwerkingen worden niet beschouwd als een gevolg van het gebruik van Elonva maar als een gevolg van het vruchtbaarheidsprogramma of opeenvolgende zwangerschappen.

In zeldzame gevallen is behandeling met Elonva, net als behandeling met andere gonadotrofinen, in verband gebracht met in bloedvaten gevormde bloedstolsels (trombose) die afbraken, met de bloedstroom meegevoerd werden en een ander bloedvat blokkeerden (trombo-embolie).

Wanneer u een jongvolwassen man bent

Bijwerkingen gerapporteerd bij jongvolwassen mannen:

Vaak (kan voorkomen bij 1 op de 10 mannen)

- Braken
- Pijn op de injectieplaats
- Opvliegers

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren door de apotheker

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren door de patiënt

Er zijn twee mogelijkheden:

1. Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
2. Bewaren bij of beneden 25 °C voor een periode van niet meer dan 1 maand. Noteer vanaf wanneer u het product buiten de koelkast bewaart, en gebruik het binnen een maand na deze datum.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik Elonva niet

- als het langer dan een maand buiten de koelkast is bewaard
- als het buiten de koelkast is bewaard bij een temperatuur boven 25 °C
- als u merkt dat de oplossing niet helder is
- als u merkt dat de spuit of de naald beschadigd is.

Gooi een lege of ongebruikte spuit niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is corifollitropine alfa. Elke Elonva 100 microgram oplossing voor injectie voorgevulde spuit bevat 100 microgram in 0,5 milliliter (ml) oplossing voor injectie. Elke Elonva 150 microgram oplossing voor injectie voorgevulde spuit bevat 150 microgram in 0,5 milliliter (ml) oplossing voor injectie.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumcitraat, sucrose, polysorbaat 20, methionine en water voor injecties. De pH kan zijn bijgesteld met natriumhydroxide en/of zoutzuur.

Hoe ziet Elonva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Elonva is een heldere en kleurloze waterige oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit met een automatisch veiligheidssysteem dat dient om te voorkomen dat iemand zich na gebruik per ongeluk aan de naald prikt. De spuit is samen met een steriele injectienaald verpakt. Elke spuit bevat 0,5 ml oplossing.

Een voorgevulde spuit is verkrijgbaar in een éénstuksverpakking.

Elonva is beschikbaar in twee sterkten: 100 microgram en 150 microgram oplossing voor injectie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

N.V. Organon
Kloosterstraat 6

5349 AB Oss
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

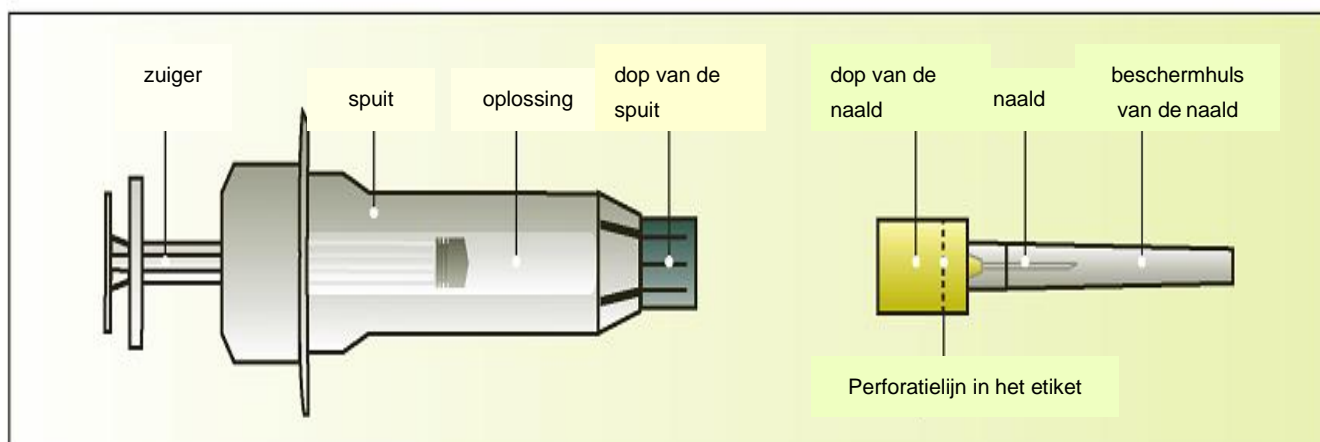
United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

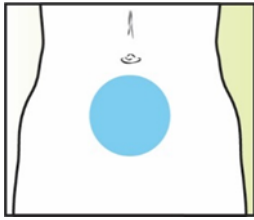
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

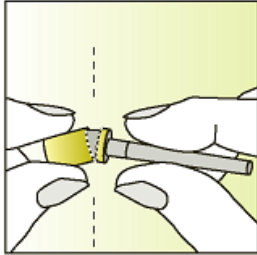
Instructies voor gebruik**Onderdelen van de Elonva spuit met naald**

Het klaarmaken van de injectie



1.

- Was uw handen met water en zeep en maak ze droog voordat u Elonva gebruikt
- Veeg de injectieplaats (het gebied net onder uw navel) schoon met een desinfecterend middel (bijvoorbeeld alcohol) om eventuele bacteriën van het huidoppervlak te verwijderen
- Reinig een gebied van ongeveer 5 cm rondom het punt waar de naald naar binnen gaat en laat het desinfecterend middel ten minste gedurende één minuut drogen voordat u de naald inbrengt.



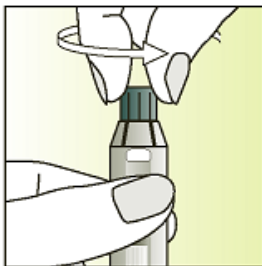
2.

- Breek, terwijl u wacht totdat het desinfecterend middel is opgedroogd, het etiket open langs de perforatielijn en verwijder de dop van de naald
- Laat de beschermhuls van de naald op de naald zitten
- Leg de beschermhuls van de naald (met daarin de naald) op een schone, droge plaats terwijl u de spuit verder klaarmaakt.



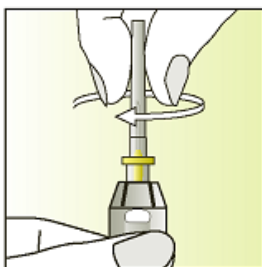
3.

- Houd de spuit vast met de grijze dop naar boven
- Tik zachtjes met uw vinger tegen de spuit om luchtbelletjes naar boven te laten gaan.



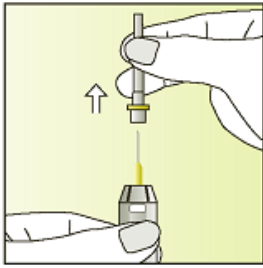
4.

- Houd de spuit rechtop
- Draai de dop van de spuit tegen de wijzers van de klok in los.



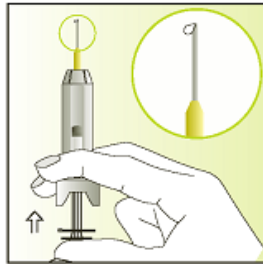
5.

- Houd de spuit rechtop
- Draai de beschermhuls van de naald (met daarin de naald) met de wijzers van de klok mee op de spuit.

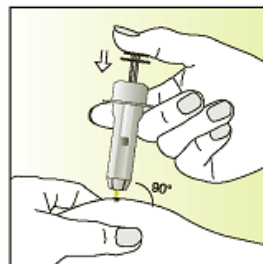


- 6.
- Houd de spuit rechtop
 - Verwijder de beschermhuls van de naald in een rechte lijn omhoog en gooi deze weg
 - **WEES VOORZICHTIG** met de naald.

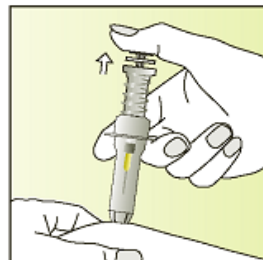
Het injecteren



- 7.
- Neem de spuit nu rechtop tussen wijsvinger en middelvinger
 - Plaats uw duim op de zuiger
 - Duw de zuiger voorzichtig omhoog totdat er een klein druppeltje verschijnt aan het uiteinde van de naald.



- 8.
- Neem een huidplooi tussen duim en wijsvinger
 - Steek de gehele naald in een hoek van 90 graden in de huidplooi
 - Duw de zuiger **VOORZICHTIG** in tot deze niet verder kan en houd de zuiger ingedrukt
 - **TEL TOT VIJF** om zeker te weten dat alle vloeistof is ingespoten.



- 9.
- Haal uw duim van de zuiger
 - De naald zal zich automatisch uit de huid en in de spuit terugtrekken, waar hij permanent geblokkeerd wordt.