

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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 Hamsters (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 Assistierten Reproduktionstechnik (ART) teilnehmen.

Elonva ist in Kombination mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Behandlung von hypogonadotropem Hypogonadismus bei männlichen Jugendlichen (14 Jahre und älter) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Behandlung von hypogonadotropem Hypogonadismus mit Elonva sollte von einem Arzt, der erfahren in der Behandlung von hypogonadotropem Hypogonadismus ist, eingeleitet und überwacht werden.

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 waren und weniger als 50 Kilogramm wogen, wurden nicht untersucht.

		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

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 Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

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 Hyperstimulationssyndroms (OHSS) zu beachten.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Obwohl keine Daten zu Patienten 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

Bei der Behandlung von männlichen Jugendlichen (14 Jahre und älter) mit hypogonadotropem Hypogonadismus richtet sich die Dosis von Elonva nach dem Körpergewicht.

Für männliche Jugendliche mit einem Körpergewicht kleiner oder gleich 60 kg

100 Mikrogramm Elonva einmal alle zwei Wochen für 12 Wochen, gefolgt von der begleitenden Verabreichung von Elonva (einmal alle 2 Wochen) mit hCG. Bei Patienten, die eine Therapie mit 100 Mikrogramm beginnen, sollte eine Erhöhung der Dosis erwogen werden, wenn ihr Körpergewicht im Laufe der Behandlung auf mehr als 60 kg ansteigt.

Für männliche Jugendliche mit einem Gewicht von mehr als 60 kg

150 Mikrogramm Elonva einmal alle zwei Wochen für 12 Wochen, gefolgt von einer begleitenden Verabreichung von Elonva (einmal alle 2 Wochen) mit hCG.

Eine Kombinationstherapie mit hCG zweimal wöchentlich (500 – 5000 IE) kann für 52 Wochen oder länger erforderlich sein, um die vollständige Entwicklung der Keimdrüsen zu erreichen.

Es liegen keine Daten vor, die die Sicherheit und Wirksamkeit belegen, wenn die Behandlung länger als 52 Wochen und/oder nach dem 17. Lebensjahr angewendet wird.

Art der Anwendung

Bei Frauen

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.

Kinder und Jugendliche

Bei männlichen Jugendlichen (14 Jahre und älter)

Die subkutane Injektion in die Bauchdecke kann vom Patienten oder einer Pflegeperson durchgeführt werden, sofern diese entsprechend geschult wurden. Elonva sollte einmal alle zwei Wochen morgens am selben Wochentag in Kombination mit hCG zweimal wöchentlich (500 – 5000 IE) verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Tumore 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.
- Uterusmyome, die eine Schwangerschaft nicht zulassen.
- Fehlbildungen von Geschlechtsorganen, die eine Schwangerschaft nicht zulassen.
- Risikofaktoren für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS):
 - OHSS in der Anamnese.
 - Vorangegangener COS-Behandlungszyklus, der laut Ultraschalluntersuchung zu mehr als 30 Follikel ≥ 11 mm führte.
 - Ausgangszahl antraler Follikel > 20 .
 - Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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 Tumore 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 Patienten 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 Patienten nicht empfohlen.

Nicht empfohlen im Rahmen eines GnRH-Agonisten-Protokolls bei Frauen, die sich einer ART unterziehen

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).

Nicht empfohlen bei männlichen Jugendlichen, die zuvor mit GnRH, Gonadotropinen oder Testosteron behandelt wurden.

Außer für diagnostische Testzwecke liegen keine Daten zu Patienten vor, die zuvor mit GnRH, Gonadotropinen (z. B. hCG, FSH) und Androgenen (z. B. Testosteron usw.) behandelt wurden.

Ovariell Hyperstimulationssyndrom (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.

Die aktuelle klinische Praxis zur Reduzierung des Risikos eines OHSS während der assistierten Reproduktionstechnologie (ART) sollte befolgt werden. Die Einhaltung der empfohlenen Dosis von Elonva und des empfohlenen Behandlungsschemas sowie die sorgfältige Überwachung des Ansprechens der Ovarien sind wichtig, um das Risiko eines OHSS zu verringern. Um das Risiko eines OHSS zu überwachen, 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. 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.

Ektope Schwangerschaft

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

Angeborene Fehlbildungen

Die Inzidenz von Fehlbildungen 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 Reproductionssystems

Es liegen Berichte über ovarielle Neoplasmen sowie andere Neoplasmen des Reproductionssystems, 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 Tumore 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 Mangel durchblutung 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.

Kinder und Jugendliche

Erhöhte endogene FSH-Spiegel weisen auf eine primäre Hodeninsuffizienz hin. Diese Patienten sprechen auf eine Elonva/hCG-Therapie nicht an.

Nach Abschluss der Pubertät unter Kombinationstherapie mit Elonva und hCG ist bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus eine Langzeitbehandlung mit Testosteron erforderlich, um die sekundären Geschlechtsmerkmale aufrechtzuerhalten. Protokolle zur Nachbehandlung zur hormonellen Unterstützung wurden jedoch nicht evaluiert.

Natrium

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

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.

Elonva kann einen falsch positiven hCG-Schwangerschaftstest verursachen, falls der Test zum Zeitpunkt der ovariellen Stimulation des ART-Zyklus angewandt wird. Dies kann auf die Kreuzreaktivität einiger hCG-Schwangerschaftstests mit dem Carboxy-terminalen Peptid der β -Untereinheit von Elonva zurückzuführen sein.

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 Abschnitt 5.3). Elonva ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Stillzeit

Elonva ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

Elonva wird zur Behandlung der Infertilität bei Frauen angewendet:

Bei Frauen wird Elonva zur Behandlung der kontrollierten ovariellen Stimulation in Kombination mit GnRH in ART-Programmen angewendet (siehe Abschnitt 4.1).

Elonva ist indiziert zur Behandlung von HH bei männlichen Jugendlichen:

Bei männlichen Jugendlichen (14 Jahre und älter) wird Elonva zur Behandlung von hypogonadotropem Hypogonadismus in Kombination mit hCG angewendet (siehe Abschnitt 4.1). Ob diese Behandlung jedoch Auswirkungen auf die Fertilität hat, ist nicht bekannt.

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. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen sollten, wenn ihnen schwindelig ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Elonva in klinischen Studien bei Frauen (N=2.397) sind Beckenbeschwerden (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 Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle unten zeigt die häufigsten Nebenwirkungen bei Erwachsenen, die im Rahmen von klinischen Studien und nach Markteinführung mit Elonva 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 $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, sowohl lokal als auch generalisiert, einschließlich Hautausschlag*
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Übelkeit Aufgetriebener Bauch, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Gelegentlich	Spontanabort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig Gelegentlich	OHSS, Beckenschmerz, Beckenbeschwerden, schmerzempfindliche Brust Torsion des Eierstocks, Schmerzen in der Adnexgegend, verfrühte Ovulation, Brustschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Gelegentlich	Ermüdung Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Reizbarkeit
Untersuchungen	Gelegentlich	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Schmerzen während eines Eingriffes

*Nebenwirkungen wurden anhand von Beobachtungen nach Markteinführung ermittelt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Darüber hinaus wurden ektope 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.

Kinder und Jugendliche (14 Jahre und älter)

Die Tabelle unten führt die Nebenwirkungen von Elonva auf, die in klinischen Studien bei männlichen Jugendlichen (17 behandelte Patienten) berichtet wurden, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit; häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$).

Systemorganklasse	Häufigkeit¹	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Erbrechen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerz an der Injektionsstelle
--	--------	---------------------------------

¹Nebenwirkungen, die nur einmal gemeldet wurden, werden als häufig aufgeführt, da eine einzelne Meldung die Häufigkeit auf über 1 % erhöht.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Frauen

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 (siehe OHSS in Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Elonva auf die jugendliche männliche Population sind nicht bekannt.

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. Die lange Dauer der FSH-Aktivität wurde durch Hinzufügen des Carboxy-terminalen Peptids der β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (hCG) zu der β -Kette des humanen FSH erreicht. Corifollitropin alfa zeigt keine intrinsische LH/hCG-Aktivität.

Bei Frauen

Infolge der Fähigkeit von Corifollitropin alfa, 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.

Männliche Jugendliche (14 Jahre und älter)

Die anhaltende FSH-Aktivität von Corifollitropin alfa stimuliert die unreifen Sertoli-Zellen im Hoden, um die Gonadenentwicklung zur Unterstützung der zukünftigen Spermatogenese einzuleiten. Die Kombination von FSH mit hCG soll die Pubertät durch Stimulation der Leydig-Zellfunktion einleiten und die Testosteronproduktion erhöhen, bis die Hodenvolumina adulte Größe erreichen.

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.

**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]	

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.

**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.

Das Sicherheitsprofil einer Einzelinjektion von Elonva war in diesen klinischen Studien vergleichbar 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 unten in der Tabelle 3 zusammengefasst.

**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	%
FTET-Zyklus 1^a												
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
FTET-Zyklus 2^a												
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

^a Pro Embryotransfer.

Kongenitale Fehlbildungen, 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 im Follow-up der PURSUE Studie geboren und 607 Kinder nach frischen ART-Zyklen in den ENSURE-, ENGAGE- und PURSUE-Studien insgesamt. Die Anzahl kongenitaler Fehlbildungen (major und minor kombiniert), über die bei Kindern nach einem FTET-Zyklus im Follow-up der PURSUE Studie (16,4 %) berichtet wurde und die Anzahl kongenitaler Fehlbildungen bei Kindern, die nach frischen ART-Zyklen in den ENSURE-, ENGAGE- und PURSUE-Studien insgesamt (16,8 %) 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.

Kinder und Jugendliche

Eine einarmige, offene Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie wurde durchgeführt, um die Behandlung mit Elonva in Kombination mit hCG zur Induktion und/oder Wiederherstellung der Pubertät und zur Induktion und/oder Wiederherstellung der Spermatogenese bei 17 männlichen Jugendlichen im Alter von 14 Jahren und älter zur Behandlung des hypogonadotropen Hypogonadismus zu bewerten. Es

wurde eine Priming-Periode bei Jugendlichen mit hypogonadotropem Hypogonadismus mit Elonva anstelle von hCG durchgeführt, um das Gonadotropinmuster der normalen Pubertät nachzuahmen, um vor der Stimulation der LH-Rezeptoren der Leydig-Zellen mit hCG die FSH-Rezeptoren der Sertoli-Zellen mit Corifollitropin alfa zu stimulieren. Die Studie schloss Männer aus, die zuvor eine Behandlung mit GnRH, Gonadotropinen oder Testosteron erhalten hatten. Elonva wurde 64 Wochen lang einmal alle 2 Wochen verabreicht, in den ersten 12 Wochen alleine (Priming-Periode), gefolgt von 52 Wochen in Kombination mit zweimal wöchentlicher Gabe von hCG (500 bis 5000 IE) (kombinierte Behandlungsperiode).

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit wurde durch die Zunahme des Hodenvolumens gezeigt, gemessen als Summe der Volumina des linken und rechten Hodens durch Ultraschall. Während des Behandlungszeitraums von 64 Wochen änderte sich der Wert des Hodenvolumens von einem geometrischen Mittel von 1,4 ml auf 12,9 ml, mittlerer Anstieg um das 9,43-fache (95 %-KI: 7,44; 11,97). Der primäre Endpunkt für die Sicherheit zeigte, dass Corifollitropin alfa im Allgemeinen gut vertragen wurde, ohne Fälle von bestätigten Anti-Corifollitropin alfa-Antikörpern, und ohne unerwartete Werte oder Veränderungen der klinischen Labordaten oder der Beurteilung der Vitalfunktionen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Zu den zusätzlichen Befunden in Woche 64 gehörten erhöhte Testosteronspiegel, Wachstumsgeschwindigkeit und Fortschreiten der Pubertät (Tanner III, IV und V), die auf eine angemessene Reaktion auf hCG hindeuteten. Abnehmende Spiegel des Anti-Müller-Hormons und Anstiege der Inhibin-B-Spiegel deuteten auf eine Initiierung der Spermatogenese hin.

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 ($AUC\ 426-1.037\ \text{Stunden} \cdot \text{ng/ml}^1$) 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/ml¹) und wird 44 Stunden (35-57 Stunden¹) nach Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 58 % (48-70 %¹).

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

¹ Erwarteter Bereich für 90 % der Probandinnen.

9,2 l (6,5-13,1 l¹). 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 Stunden¹) und eine Clearance von 0,13 l/h (0,10-0,18 l/h¹). Die Elimination von Corifollitropin alfa erfolgt vorwiegend über die Nieren. Bei Patienten 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 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, ist es unwahrscheinlich, dass eine Einschränkung der Leberfunktion das pharmakokinetische Profil von Corifollitropin alfa beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit männlichen Jugendlichen im Alter von 14 bis unter 18 Jahren mit hypogonadotropem Hypogonadismus (n=17), denen 100 Mikrogramm (Körpergewicht kleiner oder gleich 60 kg) oder 150 Mikrogramm (Körpergewicht größer als 60 kg) Elonva einmal alle zwei Wochen verabreicht wurde, betrugen die mittleren Serumkonzentrationen von Elonva (zwei Wochen nach der Verabreichung) 591 ng/ml, wenn Elonva allein verabreicht wurde, und 600 ng/ml, wenn Elonva zusammen mit hCG verabreicht wurde (zweimal wöchentlich verabreicht). Die Serumkonzentrationen von Elonva waren bei Teilnehmern, die Elonva-Dosen von 100 Mikrogramm und 150 Mikrogramm erhielten, vergleichbar.

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 Embryonenzahl 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 der Patient 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.

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/609/001
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

TT.Monat JJJJ

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elonva 100 Mikrogramm Injektionslösung
Corifollitropin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Sucrose, Polysorbat 20, Methionin, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze mit einem automatischen Sicherheitssystem (Verhütung von Nadelstichverletzungen) und einer sterilen Injektionsnadel. 0,5 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung (s.c.)

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Lagerung beim Apotheker

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrung beim Patienten

Es gibt zwei Möglichkeiten:

1. Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
2. Für einen Zeitraum von maximal 1 Monat nicht über 25 °C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/609/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

<Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.>

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Elonva 100 Mikrogramm Injektionszubereitung
Corifollitropin alfa

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elonva 150 Mikrogramm Injektionslösung
Corifollitropin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Sucrose, Polysorbat 20, Methionin, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze mit einem automatischen Sicherheitssystem (Verhütung von Nadelstichverletzungen) und einer sterilen Injektionsnadel.
0,5 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung (s.c.)

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Lagerung beim Apotheker

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrung beim Patienten

Es gibt zwei Möglichkeiten:

1. Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
2. Für einen Zeitraum von maximal 1 Monat nicht über 25 °C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/609/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

<Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.>

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Elonva 150 Mikrogramm Injektionszubereitung
Corifollitropin alfa

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Elonva 100 Mikrogramm Injektionslösung Elonva 150 Mikrogramm Injektionslösung Corifollitropin alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Elonva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Elonva beachten?
3. Wie ist Elonva anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Elonva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Elonva und wofür wird es angewendet?

Elonva enthält den Wirkstoff Corifollitropin alfa und gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Gonadotropine. Gonadotropine spielen eine wichtige Rolle bei der menschlichen Fruchtbarkeit und Fortpflanzung. Eines dieser Gonadotropine ist das follikelstimulierende Hormon (FSH), das für das Wachstum und die Entwicklung der Follikel (kleine, runde, Eier enthaltende Bläschen in Ihren Eierstöcken) der Frau erforderlich ist, und bei männlichen Jugendlichen (14 Jahre und älter) zur Behandlung der verzögerten Pubertät aufgrund von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH) in Kombination mit einem Arzneimittel namens humanes Choriongonadotropin (hCG) benötigt wird.

Bei Frauen

Elonva wird angewendet, um bei Frauen, die sich einer Fertilitätsbehandlung wie zum Beispiel einer *In-vitro*-Befruchtung (IVF) unterziehen, die Herbeiführung einer Schwangerschaft zu unterstützen. Eine IVF beinhaltet die Gewinnung der Eizellen aus dem Eierstock, die Befruchtung dieser Eizellen im Labor und die Übertragung der Embryos in die Gebärmutter einige Tage später. Elonva bewirkt zeitgleich das Wachstum und die Entwicklung mehrerer Follikel durch eine kontrollierte Stimulation der Eierstöcke.

Bei männlichen Jugendlichen (14 Jahre und älter)

Elonva wird angewendet, um die Entwicklung und Funktion der Hoden herbeizuführen und die Entwicklung männlicher Geschlechtsmerkmale bei männlichen Jugendlichen mit verzögerter Pubertät aufgrund von HH herbeizuführen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Elonva beachten?

Elonva darf nicht angewendet werden, wenn Sie:

- allergisch (überempfindlich) gegen Corifollitropin alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- einen bösartigen Tumor der Eierstöcke, der Brust, der Gebärmutter oder des Gehirns (Hirnanhangdrüse oder Hypothalamus) haben.

- vor kurzem eine unerwartete Blutung aus der Scheide, außer einer menstruellen Blutung, hatten, deren Ursache nicht festgestellt werden konnte.
- Eierstöcke haben, die infolge einer sogenannten primären Eierstockinsuffizienz nicht arbeiten.
- Eierstockzysten oder vergrößerte Eierstöcke haben.
- Fehlbildungen der Sexualorgane haben, die eine normale Schwangerschaft unmöglich machen.
- gutartige Muskeltumore (Myome) in der Gebärmutter haben, die eine normale Schwangerschaft unmöglich machen.
- einen Risikofaktor für ein Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS) haben (Ein OHSS ist ein schwerwiegendes medizinisches Problem, das auftreten kann, wenn die Eierstöcke überstimuliert werden. Beachten Sie hierzu nachfolgend weitere Erläuterungen.):
 - o ein Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) haben.
 - o ein Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS) hatten.
 - o einen vorangegangenen Behandlungszyklus einer kontrollierten Stimulation der Eierstöcke hatten, der zu einem Wachstum von mehr als 30 Follikeln mit einer Größe von 11 mm oder mehr führte.
 - o eine Ausgangszahl antraler Follikel (Anzahl kleiner Follikel in Ihren Eierstöcken zu Beginn eines Menstruationszyklus) größer als 20 haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Elonva anwenden.

Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS)

Die Behandlung mit Gonadotropinen wie Elonva kann zu einem Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS) führen. Hierbei handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung, bei der die Eierstöcke überstimuliert sind und die heranwachsenden Follikel größer als normal werden. In seltenen Fällen kann ein schweres OHSS lebensgefährlich sein. Daher ist eine enge Überwachung durch Ihren Arzt sehr wichtig. Um die Wirkung der Behandlung zu überprüfen, wird Ihr Arzt Ultraschalluntersuchungen Ihrer Eierstöcke durchführen. Möglicherweise wird Ihr Arzt auch Ihre Hormonspiegel im Blut überwachen (siehe auch Abschnitt 4).

OHSS führt dazu, dass sich plötzlich Flüssigkeit in Ihrem Bauch- und Brustraum ansammelt und sich Blutgerinnsel bilden können. Rufen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie folgende Anzeichen haben:

- starke Schwellung des Bauches und Schmerzen im Bauchbereich (Unterleib)
- Übelkeit (Breachreiz)
- Erbrechen
- plötzliche Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsansammlung
- Durchfall
- verminderte Urinausscheidung
- Atemnot.

Sie sollten Elonva nur einmal innerhalb eines Behandlungszyklus anwenden, da sich sonst die Wahrscheinlichkeit für ein OHSS erhöhen kann.

Bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schon einmal ein Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS) hatten.

Ovarialtorsion

Ovarialtorsion ist die Drehung eines Eierstocks. Die Drehung des Eierstocks könnte zu einer Abschnürung der Blutzufuhr zum Eierstock führen.

Bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie:

- schon einmal ein Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS) hatten.
- schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.
- schon einmal eine Bauch(Unterleibs-)operation hatten.
- schon einmal eine Drehung eines Eierstocks hatten.

- in der Vergangenheit oder momentan Zysten in einem Eierstock oder beiden Eierstöcken hatten bzw. haben.

Blutgerinnsel (Thrombose)

Die Behandlung mit Gonadotropinen wie Elonva kann (ebenso wie eine Schwangerschaft) das Risiko für die Entstehung eines Blutgerinnsels (Thrombose) erhöhen. Bei einer Thrombose bildet sich ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß.

Blutgerinnsel können schwerwiegende Erkrankungen verursachen, wie z. B.:

- Blockade der Lungen (Lungenembolie)
- Schlaganfall
- Herzinfarkt
- Blutgefäßerkrankungen (Thrombophlebitis)
- mangelnde Durchblutung (tiefe Venenthrombose), die bei Ihnen zum Verlust eines Arms oder Beins führen kann.

Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt vor Behandlungsbeginn, insbesondere wenn:

- Sie bereits wissen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose bei Ihnen erhöht ist
- Sie oder jemand aus Ihrer engeren Verwandtschaft schon einmal eine Thrombose hatte
- Sie stark übergewichtig sind.

Mehrlingsschwangerschaften oder Geburtsfehler

Die Wahrscheinlichkeit, Zwillinge oder sogar mehr als zwei Kinder zu bekommen, ist erhöht, auch wenn nur ein Embryo in die Gebärmutter übertragen wird. Mehrlingsschwangerschaften stellen ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für die Mutter und ihre Kinder dar. Mehrlingsschwangerschaften und spezifische Charakteristika von Paaren mit Fertilitätsproblemen (z. B. das Alter der Frau, bestimmte Spermienfunktionsstörungen, genetische Vorbelastung beider Elternteile) können mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Geburtsfehlern verbunden sein.

Schwangerschaftskomplikationen

Wenn die Behandlung mit Elonva zu einer Schwangerschaft führt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft außerhalb der Gebärmutter (ektope Schwangerschaft) erhöht. Daher sollte Ihr Arzt zu einem frühen Zeitpunkt eine Ultraschalluntersuchung durchführen, um die Möglichkeit einer Schwangerschaft außerhalb der Gebärmutter auszuschließen.

Eierstocktumore und andere Tumore des Fortpflanzungssystems

Es liegen Berichte über Eierstocktumore und andere Tumore des Fortpflanzungssystems bei Frauen vor, die sich einer Fertilitätsbehandlung unterzogen haben. Es ist nicht bekannt, ob die Behandlung mit Arzneimitteln, die bei Fertilitätsstörungen eingesetzt werden, das Risiko für diese Tumore bei infertilen Frauen erhöht.

Andere Erkrankungen

Darüber hinaus sollten Sie, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- eine Nierenerkrankung haben.
- eine unkontrollierte Erkrankung der Hirnanhangdrüse oder des Hypothalamus haben.
- eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) haben.
- Nebennieren haben, die nicht richtig arbeiten (Nebennierenrindeninsuffizienz).
- hohe Prolaktinspiegel im Blut haben (Hyperprolaktinämie).
- sonstige Erkrankungen haben (z. B. Diabetes, Herzerkrankungen oder eine sonstige Langzeiterkrankung).
- von einem Arzt erfahren haben, dass eine Schwangerschaft für Sie gefährlich sein würde.

Anwendung von Elonva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere

Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Sie während Ihrer Fertilitätsbehandlung mit Elonva einen Schwangerschaftstest machen, könnte der Test fälschlicherweise anzeigen, dass Sie schwanger sind. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ab wann Sie einen Schwangerschaftstest durchführen können. Im Falle eines positiven Schwangerschaftstests wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten Elonva nicht anwenden, wenn Sie bereits schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Elonva kann Schwindel verursachen. Wenn Ihnen schwindelig ist, sollten Sie keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

Elonva enthält Natrium

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

3. Wie ist Elonva anzuwenden?

Wenden Sie Elonva immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bei Frauen

Elonva wird bei Frauen angewendet, die sich einer Fertilitätsbehandlung wie zum Beispiel einer *In-vitro*-Befruchtung (IVF) unterziehen. Während dieser Behandlung wird Elonva in Kombination mit einem Arzneimittel (einem sogenannten GnRH-Antagonisten) angewendet, das einen zu frühen Eisprung in Ihrem Eierstock verhindert. Die Behandlung mit dem GnRH-Antagonisten beginnt normalerweise 5 bis 6 Tage nach der Injektion von Elonva.

Die Anwendung von Elonva in Kombination mit einem GnRH-Agonisten (ein anderes Arzneimittel, das einen zu frühen Eisprung in Ihrem Eierstock verhindert) wird nicht empfohlen.

Bei männlichen Jugendlichen (14 Jahre und älter)

Elonva wird in Kombination mit einem Arzneimittel namens hCG zur Behandlung einer verzögerten Pubertät aufgrund von HH angewendet. Elonva sollte einmal alle zwei Wochen morgens am selben Wochentag verabreicht werden.

Dosis

Frauen

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 waren und weniger als 50 Kilogramm wogen, wurden nicht untersucht.

		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

In den ersten sieben Tagen nach der Injektion von Elonva sollten Sie kein (rekombinantes) follikelstimulierendes Hormon ((rek)FSH) anwenden. Sieben Tage nach der Injektion von Elonva kann Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihren Stimulationszyklus mit einem anderen Gonadotropin, wie z. B. (rek)FSH, fortzusetzen. Dies kann über einige Tage fortgesetzt werden, bis genügend Follikel (Eibläschen) in ausreichender Größe vorhanden sind. Dies kann durch Ultraschalluntersuchung überprüft werden. Anschließend wird die Behandlung mit (rek)FSH beendet und durch Gabe von hCG (humanem Choriongonadotropin) wird die Reifung der Eizellen herbeigeführt. Die Eizellen werden 34 - 36 Stunden später aus dem Eierstock gewonnen.

Bei männlichen Jugendlichen (14 Jahre und älter)

Die Dosis von Elonva richtet sich nach dem Körpergewicht:

Bei männlichen Jugendlichen mit einem Körpergewicht kleiner oder gleich 60 kg

- 100 Mikrogramm Elonva einmal alle zwei Wochen für 12 Wochen, gefolgt von der Verabreichung von Elonva (einmal alle 2 Wochen) mit hCG. Wenn Ihr Körpergewicht während der Behandlung auf über 60 kg ansteigt, kann Ihr Arzt Ihre Elonva-Dosis auf 150 Mikrogramm erhöhen.

Bei männlichen Jugendlichen mit einem Gewicht von mehr als 60 kg

- 150 Mikrogramm Elonva einmal alle zwei Wochen für 12 Wochen, gefolgt von der Verabreichung von Elonva (einmal alle 2 Wochen) mit hCG.

Die Kombinationstherapie mit hCG zweimal wöchentlich (500 – 5000 IE) kann für 52 Wochen oder länger erforderlich sein, um die vollständige Entwicklung der Keimdrüsen herbeizuführen.

Wie Elonva angewendet wird

Die Behandlung mit Elonva sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Fertilitätsproblemen erfahrenen Arztes erfolgen. Elonva muss unter die Haut (subkutan) in eine Hautfalte (die Sie zwischen Ihren Daumen und Zeigefinger einklemmen), vorzugsweise unterhalb des Nabels, injiziert werden. Die Injektion kann vom medizinischen Personal (zum Beispiel einer Krankenschwester), Ihrem Partner oder Ihnen selbst vorgenommen werden, sofern Sie von Ihrem Arzt sorgfältig eingewiesen wurden. Wenden Sie Elonva immer genau nach Anweisung Ihres Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Hinweise zur Handhabung in Einzelschritten befinden sich am Ende dieser Gebrauchsinformation.

Injizieren Sie Elonva nicht in einen Muskel.

Elonva wird in Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem geliefert, das dazu dient, Verletzungen durch die Nadel nach der Anwendung zu verhindern.

Wenn Sie eine größere Menge von Elonva oder (rek)FSH angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, eine größere Menge von Elonva oder (rek)FSH angewendet zu haben, als Sie sollten, nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem Arzt auf.

Wenn Sie die Anwendung von Elonva vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, Elonva an dem vorgesehenen Tag zu injizieren, nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem Arzt auf. Injizieren Sie Elonva nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Eine mögliche Komplikation bei der Behandlung mit Gonadotropinen wie Elonva ist die unerwünschte Überstimulation der Eierstöcke. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer solchen Komplikation kann durch eine sorgfältige Überwachung der Anzahl heranreifender Follikel verringert werden. Ihr Arzt wird für die sorgfältige Überwachung der Anzahl der heranreifenden Follikel Ultraschalluntersuchungen Ihres Eierstocks durchführen. Ihr Arzt wird möglicherweise auch Ihre Hormonspiegel im Blut überwachen. Erste Anzeichen für eine Überstimulation der Eierstöcke können Schmerzen im Bauch (Unterleib), Übelkeit oder Durchfall sein. Die Überstimulation der Eierstöcke kann sich zu einem sogenannten Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS) entwickeln, das ein schwerwiegendes medizinisches Problem darstellen kann. In schwereren Fällen kann es zu einer Vergrößerung der Eierstöcke, Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle und/oder im Brustkorb (die zu einer plötzlichen Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsansammlung führen kann) oder Blutgerinnseln in den Blutgefäßen kommen.

Nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem Arzt auf, wenn Sie Schmerzen im Bauch (Unterleib) oder eines der anderen Anzeichen einer Überstimulation der Eierstöcke haben, auch dann, wenn diese erst einige Tage nach der Injektion (Verabreichung der Spritze) auftreten.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Nebenwirkung wird mit den folgenden Kategorien beschrieben:

Häufig (1 bis 10 Frauen von 100)

- Hyperstimulationssyndrom der Eierstöcke (OHSS)
- Beckenschmerz
- Übelkeit (Breachreiz)
- Kopfschmerzen
- Beckenbeschwerden
- schmerzempfindliche Brust
- Müdigkeit (Ermüdung)

Gelegentlich (1 bis 10 Frauen von 1.000)

- Drehung eines Eierstocks (Ovarialtorsion)
- Erhöhte Leberenzymwerte
- Fehlgeburt
- Schmerzen nach der Eizellengewinnung
- Schmerzen während eines Eingriffes
- zu früher Eisprung (vorzeitiger Eisprung)
- aufgetriebener Bauch
- Erbrechen
- Durchfall
- Verstopfung
- Rückenschmerzen
- Brustschmerz
- Quetschungen oder Schmerz an der Injektionsstelle
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen
- Schwindel
- Hitzewallung

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen, sowohl lokal als auch generalisiert, einschließlich Hautausschlag)

Darüber hinaus wurde über Schwangerschaft außerhalb der Gebärmutter (ektope Schwangerschaft) und Mehrlingsschwangerschaften berichtet. Diese Nebenwirkungen werden nicht mit der Anwendung von Elonva, sondern mit der Assistierte Reproduktionstechnik (ART) und der anschließenden Schwangerschaft in Verbindung gebracht.

In seltenen Fällen wurden Blutgerinnsel (Thrombosen) mit der Behandlung mit Elonva wie auch mit anderen Gonadotropinen in Verbindung gebracht. Blutgerinnsel bilden sich in einem Blutgefäß, lösen sich und wandern in der Blutbahn weiter, wo sie dann ein anderes Blutgefäß verstopfen (Thromboembolie).

Wenn Sie ein männlicher Jugendlicher sind

Nebenwirkungen, die bei männlichen Jugendlichen berichtet wurden:**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Männern betreffen)**

- Erbrechen
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Hitzewallung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Elonva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Lagerung beim Apotheker

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

Aufbewahrung beim Patienten

Es gibt zwei Möglichkeiten:

1. Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
2. Für einen Zeitraum von höchstens einem Monat bei maximal 25 °C lagern. Notieren Sie sich, wann Sie mit der Aufbewahrung des Arzneimittels außerhalb des Kühlschranks begonnen haben, und verwenden Sie es innerhalb von einem Monat nach diesem Datum.

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

Sie dürfen Elonva nicht anwenden

- wenn es länger als einen Monat außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde.
- wenn es außerhalb des Kühlschranks bei einer Temperatur von über 25 °C aufbewahrt wurde.
- wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar ist.
- wenn Sie bemerken, dass die Spritze oder die Nadel beschädigt ist.

Entsorgen Sie eine leere oder unbenutzte Spritze nicht im Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Elonva enthält

- Der Wirkstoff ist: Corifollitropin alfa. Jede Elonva 100 Mikrogramm Injektionslösung-Fertigspritze enthält 100 Mikrogramm in 0,5 Milliliter (ml) Injektionslösung. Jede Elonva 150 Mikrogramm Injektionslösung-Fertigspritze enthält 150 Mikrogramm in 0,5 Milliliter (ml) Injektionslösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, Sucrose, Polysorbat 20, Methionin und Wasser für Injektionszwecke. Der pH-Wert kann mit Natriumhydroxid und/oder Salzsäure eingestellt worden sein.

Wie Elonva aussieht und Inhalt der Packung

Elonva ist eine klare und farblose wässrige Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze mit einem automatischen Sicherheitssystem, das Verletzungen durch die Nadel nach der Anwendung verhindert. In der Verpackung befindet sich neben der Spritze eine sterile Injektionsnadel. Jede Spritze enthält 0,5 Milliliter Lösung.

Eine Fertigspritze ist einzeln verpackt erhältlich.

Elonva gibt es in zwei Stärken: 100 Mikrogramm und 150 Mikrogramm Injektionslösung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

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

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

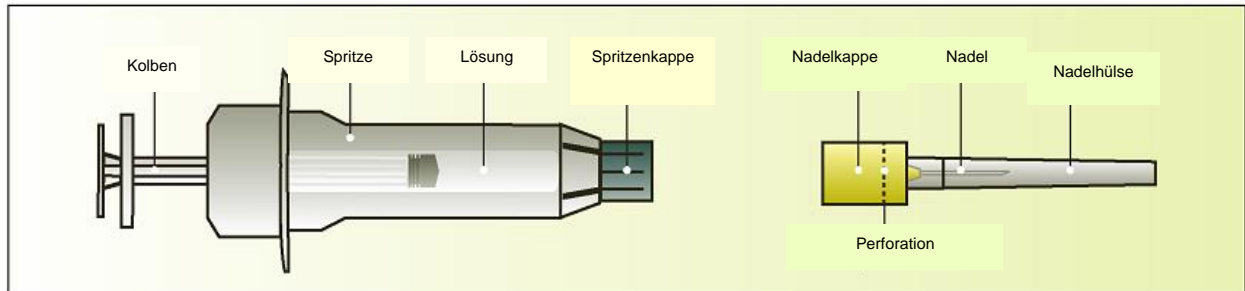
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

Weitere Informationsquellen

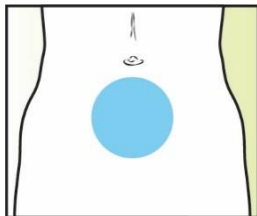
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Hinweise zur Handhabung

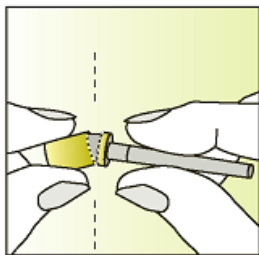
Bestandteile der Elonva Spritze mit Nadel



Vorbereiten der Injektion



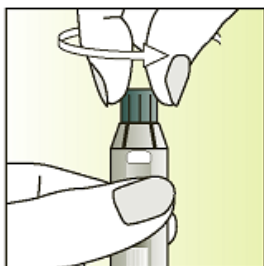
1.
 - Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife und trocknen Sie Ihre Hände vor Anwendung von Elonva ab.
 - Reinigen Sie die Injektionsstelle (der Bereich genau unter Ihrem Bauchnabel) mit einem Desinfektionsmittel (z. B. Alkohol), um etwaige Bakterien auf der Oberfläche zu beseitigen.
 - Reinigen Sie einen Umkreis von etwa 5 cm um die Stelle, in die Sie die Nadel einstechen werden, und lassen Sie das Desinfektionsmittel auf Ihrer Haut mindestens 1 Minute lang antrocknen, bevor Sie fortfahren.



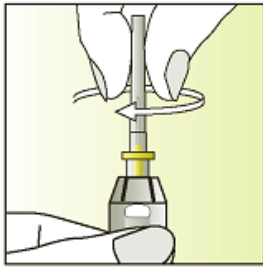
2.
 - Während Sie darauf warten, dass das Desinfektionsmittel antrocknet, brechen Sie das Etikett an der Perforation und ziehen Sie die Nadelkappe ab.
 - Lassen Sie die Nadelhülse auf der Nadel.
 - Legen Sie die Nadelhülse (mit der Nadel) auf eine saubere und trockene Oberfläche, während Sie die Spritze vorbereiten.



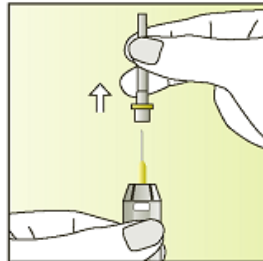
3.
 - Halten Sie die Spritze mit der grauen Kappe nach oben.
 - Klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger gegen die Spritze, so dass alle Luftblasen nach oben steigen können.



4.
 - Halten Sie die Spritze unverändert in aufrechter Position.
 - Schrauben Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.

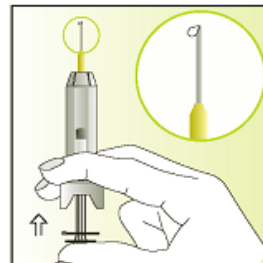


- 5.
- Halten Sie die Spritze unverändert in aufrechter Position.
 - Schrauben Sie die Nadelhülse (mit der Nadel) im Uhrzeigersinn auf die Spritze.

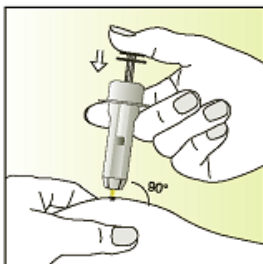


- 6.
- Halten Sie die Spritze unverändert in aufrechter Position.
 - Ziehen Sie die Nadelhülse nach oben ab, und werfen Sie die Nadelhülse weg.
 - Gehen Sie **VORSICHTIG** mit der Nadel um.

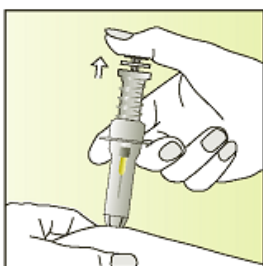
Injektion



- 7.
- Nehmen Sie nun die Spritze in aufrechter Position zwischen Zeigefinger und Mittelfinger.
 - Legen Sie Ihren Daumen auf den Kolben.
 - Drücken Sie vorsichtig den Kolben aufwärts, bis ein winziger Tropfen an der Nadelspitze erscheint.



- 8.
- Klemmen Sie eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger ein.
 - Stechen Sie die Nadel in voller Länge in einem 90°-Winkel in die Hautfalte ein.
 - Drücken Sie den Kolben VORSICHTIG hinein, bis er sich nicht mehr weiterbewegen lässt, und halten Sie den Kolben heruntergedrückt.
 - **ZÄHLEN SIE BIS FÜNF**, um zu gewährleisten, dass die Lösung vollständig injiziert wurde.



- 9.
- Nehmen Sie Ihren Daumen vom Kolben.
 - Die Nadel wird automatisch in die Spritze zurückgezogen, wo sie fest eingeschlossen verbleibt.