

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 (23 mg) natrium per injectie, d.w.z. 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 multipole follikels bij vrouwen die behandeld worden in het kader van een Assisted Reproductive Technology-programma (ART).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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 wogen, 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 ook 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 menstruatiecyclus.

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 corifollitropine alfa mogelijk verminderd is bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt het gebruik van Elonva bij deze vrouwen 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 corifollitropine alfa beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Elonva bij pediatrische patiënten voor de goedgekeurde indicatie.

Wijze van toediening

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.

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.
- 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 .
- Fibroïde tumoren van de uterus waardoor zwangerschap niet mogelijk is.
- Misvorming van de voortplantingsorganen waardoor zwangerschap niet mogelijk is.
- Polycysteus ovariumsyndroom (PCOS).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 stimulatiecycclus

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 vrouwen niet aanbevolen.

Niet aanbevolen met een GnRH-agonistprotocol

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).

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 leverbiopsie 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.

Om de kans op OHSS te verkleinen 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. Wanneer er in totaal 30 of meer follikels worden aangetroffen, is het raadzaam de toediening van hCG achterwege te laten.

Afhankelijk van de ovariële respons kunnen de onderstaande maatregelen worden overwogen om het risico op OHSS te verkleinen:

- verdere stimulatie met een gonadotrofinepreparaat maximaal 3 dagen staken ('coasting');
- hCG niet toedienen en de behandelingscyclus annuleren;
- door een dosis hCG van minder dan 10.000 IE toe te dienen voor de inductie van de uiteindelijke oöcytmaturatie, bijvoorbeeld 5000 IE hCG of 250 microgram rec-hCG (gelijkwaardig aan ca. 6500 IE);
- de transfer van verse embryo's annuleren en embryo's cryopreserveren;
- het toedienen van hCG vermijden voor ondersteuning in de luteale fase.

Teneinde het risico van OHSS te verkleinen is het van belang dat de aanbevolen dosering van Elonva en de behandelingscyclus worden aangehouden en dat de ovariële respons zorgvuldig wordt gecontroleerd. Indien zich OHSS ontwikkelt, moet behandeling van OHSS op standaard en passende wijze worden geïmplementeerd en gevolgd.

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.

Neoplasmata van de ovaria en van andere delen van het voortplantingsstelsel

Er is melding gemaakt van neoplasmata 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.

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 de preklinische veiligheidsgegevens in 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 (zie rubriek 4.1).

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. Vrouwen 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 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 vrouwen 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 generaliseerd, waaronder uitslag*
Psychische stoornissen	Soms	Stemmingswisselingen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms	Hoofdpijn Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Soms	Opvliegers
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak Soms	Misselijkheid Opgezette buik, braken, diarree, obstipatie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Rugpijn
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Soms	Spontane abortus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	OHSS, bekkenpijn, bekkenongemak, gevoelige borsten
	Soms	Torsie van het ovarium, adnexa uteri pijn, premature ovulatie, borstpijn
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 postmarketings surveillance.

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.

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

Het risico van OHSS kan toenemen door het toedienen van meer dan één injectie Elonva binnen één behandelingscyclus of door een te grote dosis Elonva en/of (rec)FSH. Voor maatregelen om het risico op OHSS te verkleinen, zie rubriek 4.4.

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. Omdat het

geneesmiddel 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. 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.

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 stimulatieduur 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 stimulatieduur 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 stimulatieduur 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]
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 verstoorden 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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Elonva in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hypogonadotroop hypogonadisme (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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.

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.

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.

¹ Voorspeld bereik voor 90 % van de proefpersonen.

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 punt dop. 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
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>.