

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 Assistierte Reproduktionstechnik (ART) teilnehmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

Siehe Tabelle oben

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

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

Tag 1 der Stimulation:

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

Tag 5 oder 6 der Stimulation:

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

Tag 8 der Stimulation:

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

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

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Tumoren der Ovarien, der Brust, des Uterus, der Hypophyse oder des Hypothalamus.
- Abnormale (nicht menstruelle) vaginale Blutungen ohne bekannte/diagnostizierte Ursache.
- Primäre Ovarialinsuffizienz.
- Ovarialzysten oder vergrößerte Ovarien.
- 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 Follikeln \geq 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 Tumoren der Hypophyse oder des Hypothalamus untersucht werden und eine entsprechende spezifische Behandlung erhalten. Erkrankungen, bei denen eine Schwangerschaft kontraindiziert ist, sollten ebenfalls vor Beginn der Behandlung mit Elonva beurteilt werden.

Dosierung während des Stimulationszyklus

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

Nach Verabreichung von Elonva sollte vor dem 8. Stimulationstag kein zusätzliches

Arzneimittel, das FSH enthält, angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz kann die Eliminationsrate von Corifollitropin alfa vermindert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Daher wird die Anwendung von Elonva bei diesen Frauen nicht empfohlen.

Nicht empfohlen im Rahmen eines GnRH-Agonisten-Protokolls

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

Ovarielles 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.

Ektopische Schwangerschaft

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

Angeborene 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 Reproduktionssystems

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

Gefäßkomplikationen

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

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 präklinische Daten zur Sicherheit in Abschnitt 5.3). Elonva ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Stillzeit

Elonva ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

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

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

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

Elonva kann Schwindel verursachen. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie keine Fahrzeuge führen oder Maschinen

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
Gefäßkrankungen	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.

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 (N = 2.397) sind Beckenschmerzen (6,0%), OHSS (4,3%, siehe auch Abschnitt 4.4), Kopfschmerzen (4,0%), Beckenschmerz (2,9%), Übelkeit (2,3%), Ermüdung (1,5%) und schmerzempfindliche Brust (1,3%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die obenstehende Tabelle zeigt die häufigsten Nebenwirkungen bei Frauen, 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Corifollitropin alfa wurde als langwirkendes Follikelstimulans entwickelt, mit dem glei-

chen pharmakodynamischen Profil wie (rek)FSH, jedoch mit einer deutlich verlängerten Dauer der FSH-Aktivität. Infolge seiner Fähigkeit, das Wachstum mehrerer Follikel auszulösen und über eine gesamte Woche aufrechtzuerhalten, kann eine einzige subkutane Injektion der empfohlenen Dosis von Elonva die ersten sieben täglichen Injektionen jedes (rek)FSH-Präparats in einem COS-Behandlungszyklus ersetzen. Die lange Dauer der FSH-Aktivität wurde durch Hinzufügen des Carboxy-terminalen Peptids der β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (hCG) zu der β -Kette des humanen FSH erreicht. Corifollitropin alfa zeigt keine intrinsische LH/hCG-Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In der PURSUE-Studie wurden 1.390 gesunde Frauen mit einem regelmäßigen Eisprung im Alter zwischen 35 und 42 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 50 kg einen Zyklus lang mit 150 Mikrogramm Elonva und einem GnRH-Antagonisten zur Unterdrückung der Hypophyse

als Teil eines ART-Programms behandelt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Rate vitaler Schwangerschaften. Die Anzahl der gewonnenen Eizellen war ein sekundärer Hauptwirksamkeitsendpunkt. Die mediane Gesamtdauer der Stimulation lag in beiden Gruppen bei 9 Tagen, was darauf hinweist, dass die Gabe von (rek)FSH über einen Tag erforderlich war, um eine vollständige Stimulation ab dem Tag 8 der Stimulation zu erreichen (es wurde kein (rek)FSH am Tag der hCG-Gabe bei dieser Studie verabreicht).

Anzahl gewonnener Eizellen

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

Schwangerschaft in Frischzyklen bei ENGAGE und PURSUE

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

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

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

Das Sicherheitsprofil einer Einzelinjektion von Elonva war in diesen klinischen Studien 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 in der Tabelle 3 auf Seite 5 zusammengefasst.

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, ein-

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

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

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

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

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

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

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

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

	FTET-Zyklen bei ENGAGE (Alter: 18–36 Jahre) (Körpergewicht über 60 kg und höchstens 90 kg)						FTET-Zyklen bei PURSUE (Alter: 35–42 Jahre) (Körpergewicht mindestens 50 kg)					
	Elonva 150 µg			(rek)FSH 200 I.E.			Elonva 150 µg			(rek)FSH 300 I.E.		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
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

schließlich 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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Das Körpergewicht ist ein bestimmender Faktor für die Exposition von Corifollitropin alfa. Die Exposition von Corifollitropin alfa nach einer subkutanen Einzelinjektion beträgt 665 Stunden · ng/ml (AUC 426–1.037 Stunden · ng/ml¹) und ist bei Frauen mit einem Körpergewicht von höchstens 60 Kilo-

gramm 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 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 Patientinnen mit Niereninsuffizienz kann die Eliminationsgeschwindigkeit verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Der Leberstoffwechsel ist in geringem Ausmaß an der Elimination von Corifollitropin alfa beteiligt.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

¹ Erwarteter Bereich für 90 % der Probandinnen.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Elonva ist in Packungen mit 1 Fertigspritze erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

April 2020

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 1 Fertigspritze.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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



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

FACH-9000106-0010

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt