

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elonva 100 microgram oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor een 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

Gecontroleerde ovariële stimulatie (COS) in combinatie met een GnRH-antagonist voor de groei van multiple 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 vrouwen met een lichaamsgewicht ≤ 60 kg moet een enkele dosis van 100 microgram worden toegediend.

Bij vrouwen met een lichaamsgewicht > 60 kg moet een enkele dosis van 150 microgram worden toegediend.

Stimulatie dag 1:

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

De aanbevolen dosering Elonva is alleen vastgesteld in een behandelschema met een GnRH antagonist (zie ook rubrieken 4.1 en 4.4).

Stimulatie dag 5 of 6:

Behandeling met een gonadotrofine releasing hormoon (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 en/of de hoeveelheid circulerend oestradiol. De GnRH antagonist wordt gebruikt om de premature luteïniserend hormoon (LH)-piek te voorkomen.

Stimulatie dag 8:

Zeven dagen na injectie van Elonva kan de behandeling worden voortgezet met een dagelijkse injectie van (recombinant) follikelstimulerend hormoon ((rec)FSH) totdat de criteria (3 follikels \geq 17 mm) voor inductie van oöcytmaturatie zijn 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 5.000 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 voorkoming 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 eliminatie van corifollitropin alfa mogelijk verminderd is bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt het gebruik van Elonva bij deze vrouwen niet aangeraden (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 corifollitropin alfa beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

Kinderen

Het gebruik van Elonva bij kinderen is niet relevant gezien 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 het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- 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 \geq 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voor het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar vastgesteld te worden en vermeende contra-indicaties voor zwangerschap beschouwd te worden. In het bijzonder moet gekeken worden naar en gepaste specifieke behandeling worden gegeven

voor hypothyroïdie, adrenocorticale deficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus.

- Elonva is uitsluitend bestemd voor enkelvoudige subcutane injectie. Binnen één behandelingscyclus dienen geen extra injecties Elonva te worden toegediend.
- Gedurende de eerste zeven dagen na het toedienen van Elonva dient er geen (rec)FSH te worden toegediend (zie ook rubriek 4.2).
- Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie kan de uitscheiding van corifollitropin alfa verslechteren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Daarom wordt het gebruik van Elonva bij deze vrouwen afgeraden.
- 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 afgeraden (zie ook rubriek 4.2).
- Er is geen onderzoek verricht naar de werking van Elonva bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS). Het gebruik van Elonva bij deze vrouwen wordt afgeraden.
- De ovariële respons na behandeling met Elonva is hoger dan na dagelijkse behandeling met recFSH. Daarom kunnen met name vrouwen die bekend zijn met risicofactoren voor een sterke ovariële respons gevoelig zijn voor het ontwikkelen van OHSS tijdens of na behandeling met Elonva. Bij vrouwen die voor het eerst een ovariële stimulatiecyclus ondergaan en van wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt zorgvuldige controle op de mogelijkheid van een ovariële hyperrespons aanbevolen.
- 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 (met kans op ruptuur), 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.

De symptomen van OHSS worden versterkt door het toedienen van humane choriongonadotrofine (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. Vroege OHSS geneest gewoonlijk spontaan bij aanvang van de volgende menstruatie. Late OHSS treedt meer dan 10 dagen na het toedienen van hCG op, als gevolg van (meerling)zwangerschap. Vanwege het risico op OHSS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven.

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 en/of het gehalte serumoestradiol worden gemeten. 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 kan men OHSS met behulp van de onderstaande maatregelen voorkomen:

- verdere stimulatie met een gonadotrofinepreparaat maximaal 3 dagen staken ('coasting');

- wachten met toediening van hCG voor de inductie van oöcytmaturatie totdat het oestradiolgehalte afneemt of stabiliseert;
- door een dosis hCG van minder dan 10.000 IE toedienen voor de inductie van de uiteindelijke oöcytmaturatie, bijvoorbeeld 5.000 IE hCG of 250 microgram rec-hCG (gelijkwaardig aan ca. 6.500 IE);
- alle embryo's cryopreserveren voor toekomstige embryotransfer;
- niet toedienen van hCG en de behandelingscyclus annuleren.

Voor ondersteuning in de luteale fase moet het toedienen van hCG worden vermeden. Teneinde het risico van OHSS zoveel mogelijk te vermijden is het van belang dat de aanbevolen dosering van Elonva en het behandelregime worden aangehouden en dat de ovariële respons zorgvuldig wordt gecontroleerd.

- Bij alle behandelingen met gonadotrofine 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 neonat (laag geboortegewicht). Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerlingzwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal gebrachte embryo's.
- Verminderd vruchtbare vrouwen die ART-behandelingen en in het bijzonder IVF-behandelingen ondergaan, hebben vaker afwijkingen aan de tubae. Daardoor kan ectopische zwangerschap vaker voorkomen. 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.
- 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.
- 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 nog niet vastgesteld of behandeling met gonadotrofinen de basisrisico's van deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen wel of niet verhoogt.
- Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor trombo-embolische incidenten, zoals een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis, ernstige obesitas (body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$) 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 corifollitropin alfa geen substraat van cytochroom P450-enzymen is, verwacht men geen metabolische interacties met andere geneesmiddelen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Teratogene risico's na klinische gecontroleerde ovariumstimulatie met gonadotrofinen zijn niet gemeld. Er zijn onvoldoende klinische gegevens voorhanden om een ongunstig zwangerschapsresultaat uit te sluiten wanneer 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.

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 niet auto te rijden en geen machines te bedienen als zij zich duizelig voelen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Elonva in het kader van klinisch onderzoek zijn OHSS (5,2%, zie ook rubriek 4.4), bekkenpijn (4,1%) en -ongemak (5,5%), hoofdpijn (3,2%), misselijkheid (1,7%), vermoeidheid (1,4%) en mammaeklachten (waaronder gevoeligheid) (1,2%).

In de onderstaande tabel staan de voornaamste bijwerkingen bij vrouwen die in klinische onderzoeken met Elonva zijn behandeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Buikpijn, braken, diarree, verstopping en opgezette buik
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	OHSS, bekkenpijn en -ongemak, mammaeklachten
	Soms	Torsie van het ovarium
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak voorkomend	Vermoeidheid

Daarnaast zijn ectopische zwangerschap, miskraam en meerlingzwangerschap gemeld. Men veronderstelt dat deze gerelateerd zijn aan de ART-procedure of aan opeenvolgende zwangerschappen.

4.9 Overdosering

Het risico van OHSS neemt in de meeste gevallen toe 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 OHSS te voorkomen en te behandelen zie rubriek 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Corifollitropin 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. Corifollitropin alfa vertoont geen intrinsieke LH/hCG-activiteit.

Informatie over klinische onderzoeken

In twee gerandomiseerde dubbelblinde klinische onderzoeken leidden behandelingen met een enkele subcutane injectie Elonva van respectievelijk 100 microgram (onderzoek A) en 150 microgram (onderzoek B), toegediend gedurende de eerste zeven dagen COS-behandeling, tot een significant groter aantal verkregen oöcyten dan bij behandeling met een dagelijkse dosis van respectievelijk 150 of 200 IE recFSH. Het verschil lag echter binnen de vooraf bepaalde equivalentiemarges.

Primaire werkzaamheidsvariabele	Onderzoek A Lichaamsgewicht \leq 60 kg		Onderzoek B Lichaamsgewicht > 60 kg	
	100 microgram Elonva (N=268)	150 IE recFSH (N=128)	150 microgram Elonva (N=756)	200 IE recFSH (N=750)
Gemiddeld aantal verkregen oöcyten	13,3	10,6	13,7	12,5
Vershil [95% BI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]	

In het onderzoek met dosering 150 microgram (onderzoek B) werd zwangerschap ook bestudeerd als primaire werkzaamheidsparameter voor Elonva in rechtstreekse vergelijking met recFSH en werden gelijkwaardige succespercentages behaald.

Primaire werkzaamheidsvariabele	Onderzoek B Lichaamsgewicht > 60 kg	
	150 microgram Elonva (N=756)	200 IE recFSH (N=750)
Aanhoudende zwangerschapsfrequentie (%)	38,9	38,1
Vershil [95% BI]	0,9 [-3,9; 5,7]	

Afgezien van een enigszins hogere incidentie van OHSS (niet significant) was het veiligheidsprofiel van een enkele injectie Elonva vergelijkbaar met dagelijkse injecties recFSH (zie ook rubriek 4.8).

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting 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

Corifollitropin alfa heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 69 uur (59 - 79 uur¹). Na toediening van de aanbevolen dosis, zijn de serumconcentraties van corifollitropin 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).

Na een enkele subcutane injectie Elonva worden de maximale serumconcentraties van corifollitropin alfa na 44 uur (34 - 57 uur¹) bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 58% (48 - 70%¹). Het verdelingsvolume en de klaring in steady state zijn respectievelijk 9,2 l (6,5 - 13,1 l¹) en 0,13 l/u (0,10 - 0,18 l/u¹). De farmacokinetische eigenschappen van corifollitropin alfa zijn in een breed doseringsbereik (7,5 - 240 microgram) niet afhankelijk van de toegediende dosis.

Het lichaamsgewicht is een bepalende factor voor de mate van blootstelling aan corifollitropin alfa. In klinische onderzoeken was er geen verschil in de serumconcentraties van corifollitropin alfa na toediening van 100 microgram corifollitropin alfa aan vrouwen met een lichaamsgewicht \leq 60 kg en na toediening van 150 microgram corifollitropin alfa aan vrouwen met een lichaamsgewicht van $>$ 60 kg.

Verdeling, metabolisme en eliminatie van corifollitropin alfa lijken veel op die van andere gonadotrofinen, zoals FSH, hCG en LH. Na absorptie in het bloed wordt corifollitropin alfa voornamelijk gedistribueerd naar de ovaria en de nieren. Eliminatie van corifollitropin alfa gebeurt hoofdzakelijk via de nieren. Deze functie kan bij patiënten met nierinsufficiëntie verzwakt zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Het levermetabolisme draagt in mindere mate bij aan de eliminatie van corifollitropin alfa. Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over patiënten met een verminderde leverfunctie, is het niet waarschijnlijk dat leverfalen het farmacokinetisch profiel van corifollitropin alfa beïnvloedt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele onderzoeken 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 corifollitropin alfa de vruchtbaarheid niet beïnvloedt. Het toedienen van corifollitropin 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 injectie

¹ Voorspeld bereik voor 90% van de deelnemers.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). 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.

Niet in de vriezer bewaren.

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 dopje. 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.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

EU/0/00/000/000

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elonva 150 microgram oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere en kleurloze waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gecontroleerde ovariële stimulatie (COS) in combinatie met een GnRH-antagonist voor de groei van multiple 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 vrouwen met een lichaamsgewicht ≤ 60 kg moet een enkele dosis van 100 microgram worden toegediend.

Bij vrouwen met een lichaamsgewicht > 60 kg moet een enkele dosis van 150 microgram worden toegediend.

Stimulatie dag 1:

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

De aanbevolen dosering Elonva is alleen vastgesteld in een behandelschema met een GnRH antagonist (zie ook rubrieken 4.1 en 4.4).

Stimulatie dag 5 of 6:

Behandeling met een gonadotrofine releasing hormoon (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 en/of de hoeveelheid circulerend oestradiol. De GnRH antagonist wordt gebruikt om de premature luteïniserend hormoon (LH)-piek te voorkomen.

Stimulatie dag 8:

Zeven dagen na injectie van Elonva kan de behandeling worden voortgezet met een dagelijkse injectie van (recombinant) follikelstimulerend hormoon ((rec)FSH) totdat de criteria (3 follikels \geq 17 mm) voor inductie van oöcytmaturatie zijn 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 5.000 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 voorkoming 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 eliminatie van corifollitropin alfa mogelijk verminderd is bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt het gebruik van Elonva bij deze vrouwen niet aangeraden (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 corifollitropin alfa beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

Kinderen

Het gebruik van Elonva bij kinderen is niet relevant gezien 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 het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- 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 \geq 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voor het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar vastgesteld te worden en vermeende contra-indicaties voor zwangerschap beschouwd te

worden. In het bijzonder moet gekeken worden naar en gepaste specifieke behandeling worden gegeven voor hypothyroïdie, adrenocorticale deficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus.

- Elonva is uitsluitend bestemd voor enkelvoudige subcutane injectie. Binnen één behandelingscyclus dienen geen extra injecties Elonva te worden toegediend.
- Gedurende de eerste zeven dagen na het toedienen van Elonva dient er geen (rec)FSH te worden toegediend (zie ook rubriek 4.2).
- Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie kan de uitscheiding van corifollitropin alfa verslechteren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Daarom wordt het gebruik van Elonva bij deze vrouwen afgeraden.
- 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 afgeraden (zie ook rubriek 4.2).
- Er is geen onderzoek verricht naar de werking van Elonva bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS). Het gebruik van Elonva bij deze vrouwen wordt afgeraden.
- De ovariële respons na behandeling met Elonva is hoger dan na dagelijkse behandeling met recFSH. Daarom kunnen met name vrouwen die bekend zijn met risicofactoren voor een sterke ovariële respons gevoelig zijn voor het ontwikkelen van OHSS tijdens of na behandeling met Elonva. Bij vrouwen die voor het eerst een ovariële stimulatiecyclus ondergaan en van wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt zorgvuldige controle op de mogelijkheid van een ovariële hyperrespons aanbevolen.
- 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 (met kans op ruptuur), 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.

De symptomen van OHSS worden versterkt door het toedienen van humane choriongonadotrofine (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. Vroege OHSS geneest gewoonlijk spontaan bij aanvang van de volgende menstruatie. Late OHSS treedt meer dan 10 dagen na het toedienen van hCG op, als gevolg van (meerling)zwangerschap. Vanwege het risico op OHSS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven.

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 en/of het gehalte serumoestradiol worden gemeten. 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 kan men OHSS met behulp van de onderstaande maatregelen voorkomen:

- verdere stimulatie met een gonadotrofinepreparaat maximaal 3 dagen staken ('coasting');

- wachten met toediening van hCG voor de inductie van oöcytmaturatie totdat het oestradiolgehalte afneemt of stabiliseert;
- door een dosis hCG van minder dan 10.000 IE toedienen voor de inductie van de uiteindelijke oöcytmaturatie, bijvoorbeeld 5.000 IE hCG of 250 microgram rec-hCG (gelijkwaardig aan ca. 6.500 IE);
- alle embryo's cryopreserveren voor toekomstige embryotransfer;
- niet toedienen van hCG en de behandelingscyclus annuleren.

Voor ondersteuning in de luteale fase moet het toedienen van hCG worden vermeden. Teneinde het risico van OHSS zoveel mogelijk te vermijden is het van belang dat de aanbevolen dosering van Elonva en het behandelregime worden aangehouden en dat de ovariële respons zorgvuldig wordt gecontroleerd.

- Bij alle behandelingen met gonadotrofine 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 neonat (laag geboortegewicht). Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerlingzwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal ingebrachte embryo's.
- Verminderd vruchtbare vrouwen die ART-behandelingen en in het bijzonder IVF-behandelingen ondergaan, hebben vaker afwijkingen aan de tubae. Daardoor kan ectopische zwangerschap vaker voorkomen. 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.
- 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.
- 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 nog niet vastgesteld of behandeling met gonadotrofinen de basisrisico's van deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen wel of niet verhoogt.
- Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor trombo-embolische incidenten, zoals een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis, ernstige obesitas (body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$) 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 corifollitropin alfa geen substraat van cytochroom P450-enzymen is, verwacht men geen metabolische interacties met andere geneesmiddelen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Teratogene risico's na klinische gecontroleerde ovariumstimulatie met gonadotrofinen zijn niet gemeld. Er zijn onvoldoende klinische gegevens voorhanden om een ongunstig zwangerschapsresultaat uit te sluiten wanneer 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.

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 niet auto te rijden en geen machines te bedienen als zij zich duizelig voelen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Elonva in het kader van klinisch onderzoek zijn OHSS (5,2%, zie ook rubriek 4.4), bekkenpijn (4,1%) en -ongemak (5,5%), hoofdpijn (3,2%), misselijkheid (1,7%), vermoeidheid (1,4%) en mammaeklachten (waaronder gevoeligheid) (1,2%).

In de onderstaande tabel staan de voornaamste bijwerkingen bij vrouwen die in klinische onderzoeken met Elonva zijn behandeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Buikpijn, braken, diarree, verstopping en opgezette buik
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	OHSS, bekkenpijn en -ongemak, mammaeklachten
	Soms	Torsie van het ovarium
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak voorkomend	Vermoeidheid

Daarnaast zijn ectopische zwangerschap, miskraam en meerlingzwangerschap gemeld. Men veronderstelt dat deze gerelateerd zijn aan de ART-procedure of aan opeenvolgende zwangerschappen.

4.9 Overdosering

Het risico van OHSS neemt in de meeste gevallen toe 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 OHSS te voorkomen en te behandelen zie rubriek 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Corifollitropin 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. Corifollitropin alfa vertoont geen intrinsieke LH/hCG-activiteit.

Informatie over klinische onderzoeken

In twee gerandomiseerde dubbelblinde klinische onderzoeken leidden behandelingen met een enkele subcutane injectie Elonva van respectievelijk 100 microgram (onderzoek A) en 150 microgram (onderzoek B), toegediend gedurende de eerste zeven dagen COS-behandeling, tot een significant groter aantal verkregen oöcyten dan bij behandeling met een dagelijkse dosis van respectievelijk 150 of 200 IE recFSH. Het verschil lag echter binnen de vooraf bepaalde equivalentiemarges.

Primaire werkzaamheidsvariabele	Onderzoek A		Onderzoek B	
	Lichaamsgewicht \leq 60 kg		Lichaamsgewicht > 60 kg	
	100 microgram Elonva (N=268)	150 IE recFSH (N=128)	150 microgram Elonva (N=756)	200 IE recFSH (N=750)
Gemiddeld aantal verkregen oöcyten	13,3	10,6	13,7	12,5
Verskil [95% BI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]	

In het onderzoek met dosering 150 microgram (onderzoek B) werd zwangerschap ook bestudeerd als primaire werkzaamheidsparameter voor Elonva in rechtstreekse vergelijking met recFSH en werden gelijkwaardige succespercentages behaald.

Primaire werkzaamheidsvariabele	Onderzoek B	
	Lichaamsgewicht > 60 kg	
	150 microgram Elonva (N=756)	200 IE recFSH (N=750)
Aanhoudende zwangerschapsfrequentie (%)	38,9	38,1
Verskil [95% BI]	0,9 [-3,9; 5,7]	

Afgezien van een enigszins hogere incidentie van OHSS (niet significant) was het veiligheidsprofiel van een enkele injectie Elonva vergelijkbaar met dagelijkse injecties recFSH (zie ook rubriek 4.8).

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting 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

Corifollitropin alfa heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 69 uur (59 - 79 uur¹). Na toediening van de aanbevolen dosis, zijn de serumconcentraties van corifollitropin 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).

Na een enkele subcutane injectie Elonva worden de maximale serumconcentraties van corifollitropin alfa na 44 uur (34 - 57 uur¹) bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 58% (48 - 70%¹). Het verdelingsvolume en de klaring in steady state zijn respectievelijk 9,2 l (6,5 - 13,1 l¹) en 0,13 l/u (0,10 - 0,18 l/u¹). De farmacokinetische eigenschappen van corifollitropin alfa zijn in een breed doseringsbereik (7,5 - 240 microgram) niet afhankelijk van de toegediende dosis.

Het lichaamsgewicht is een bepalende factor voor de mate van blootstelling aan corifollitropin alfa. In klinische onderzoeken was er geen verschil in de serumconcentraties van corifollitropin alfa na toediening van 100 microgram corifollitropin alfa aan vrouwen met een lichaamsgewicht \leq 60 kg en na toediening van 150 microgram corifollitropin alfa aan vrouwen met een lichaamsgewicht van $>$ 60 kg.

Verdeling, metabolisme en eliminatie van corifollitropin alfa lijken veel op die van andere gonadotrofinen, zoals FSH, hCG en LH. Na absorptie in het bloed wordt corifollitropin alfa voornamelijk gedistribueerd naar de ovaria en de nieren. Eliminatie van corifollitropin alfa gebeurt hoofdzakelijk via de nieren. Deze functie kan bij patiënten met nierinsufficiëntie verzwakt zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Het levermetabolisme draagt in mindere mate bij aan de eliminatie van corifollitropin alfa. Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over patiënten met een verminderde leverfunctie, is het niet waarschijnlijk dat leverfalen het farmacokinetisch profiel van corifollitropin alfa beïnvloedt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele onderzoeken 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 corifollitropin alfa de vruchtbaarheid niet beïnvloedt. Het toedienen van corifollitropin 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 injectie

¹ Voorspeld bereik voor 90% van de deelnemers.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). 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.

Niet in de vriezer bewaren.

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 dopje. 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.

Ongebruikte productresten of afvalmateriaal moeten in overeenstemming met de lokale vereisten worden afgevoerd.

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

EU/0/00/000/000

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST



Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.