



Schering-Plough

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
23 NOV 2010	
N° Ref	4570/10
N° Registro	B-2163/10
Firma Profesional.	<i>[Firma]</i>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELONVA SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mcg/0,5 ml

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Elonva 150 microgramos/0,5 ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada (0,5 ml) contiene 150 microgramos de corifolitropina alfa.

La corifolitropina alfa es una glicoproteína producida en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante, utilizando un medio de cultivo celular definido químicamente sin el agregado de antibióticos, proteínas derivadas de humanos o de animales (libre de proteínas) ni ningún otro componente de origen humano o animal.

Elonva contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección, es decir, esencialmente 'libre de sodio'.

Para la lista completa de excipientes, ver punto 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Estimulación Ovárica Controlada (EOC) en combinación con un antagonista de la GnRH, para el desarrollo de ~~múltiples~~ folículos múltiples ~~y del embarazo~~ en mujeres con trastornos de fertilidad que participan en un programa de ~~Tecnología~~ Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



Schering-Plough

4.2 Posología y modo de administración

Día 1 de estimulación:

Se deberá administrar Elonva en una sola inyección subcutánea, preferentemente en la pared abdominal, durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

En mujeres que pesan ≤ 60 kilogramos se deberá administrar una sola dosis de 100 microgramos.

En mujeres que pesan > 60 kilogramos se deberá administrar una sola dosis de 150 microgramos.

Día 5 ó 6 de estimulación:

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) deberá comenzar preferentemente el día 5 ó 6 de la estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, el número y tamaño de los folículos en crecimiento y/o de la cantidad de estradiol circulante. El antagonista de la GnRH se utiliza para prevenir la aparición de variaciones prematuras de la Hormona Luteinizante (LH). Puede considerarse comenzar el día 6 si la respuesta ovárica parece estar demorada.

Las dosis recomendadas de Elonva sólo fueron establecidas en un régimen de tratamiento con un antagonista de la GnRH (ver también punto 4.4).

Día 8 de la Estimulación:

Siete días después, el día 8 de la estimulación, el tratamiento puede continuar con inyecciones diarias de FSH (rec) hasta cumplir con los criterios para inducir la maduración final de los ovocitos (3 folículos ≥ 17 mm). La dosis diaria de FSH (rec) puede depender de la respuesta ovárica. En las pacientes con respuesta normal se recomienda una dosis diaria de 150 UI de FSH (rec).

4.3 Contraindicaciones

- Tumores de ovario, mama, útero, glándula hipofisaria o hipotálamo.
- Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida/diagnosticada.
- Insuficiencia ovárica primaria.



Schering-Plough

- Quistes ováricos o agrandamiento de los ovarios, no relacionados con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).
- Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo.
- Malformaciones de los órganos reproductores incompatibles con el embarazo.
- Embarazo o lactancia (ver punto 4.6).
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de comenzar el tratamiento debe valorarse adecuadamente la infertilidad de la pareja y evaluarse si las potenciales contraindicaciones de un embarazo. En particular, debe evaluarse si la mujer padece hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, proporcionándole un tratamiento específico adecuado.

- Elonva sólo debe ser administrado en una sola inyección subcutánea. No se deberán administrar inyecciones adicionales de Elonva dentro del mismo ciclo de tratamiento.
- Durante los primeros siete días posteriores a la administración de Elonva, no se deberá administrar FSH (rec) (ver también punto 4.2).
- En pacientes con insuficiencia renal podría deteriorarse la excreción de corifolitropina alfa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Elonva en estas mujeres.
- Los datos sobre el uso de Elonva combinado con un agonista de la GnRH son limitados. Los resultados de un estudio pequeño no controlado sugieren una respuesta ovárica mayor que la observada cuando se lo combina con un antagonista de la GnRH. Por lo tanto, ~~Elonva deberá ser~~ **no se recomienda que sea** utilizado ~~con cuidado cuando se lo combina~~ con un agonista de la GnRH (ver también punto 4.2).
- Elonva no fue estudiado en pacientes con SOPQ, antecedentes de hiperrespuesta ovárica o Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO), ni con un recuento basal de folículos antrales > 20. En estas mujeres no se recomienda el uso de Elonva.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



Schering-Plough

- Se demostró que la respuesta ovárica es mayor después del tratamiento con Elonva que después del tratamiento con FSH rec diaria. Por lo tanto, las pacientes con factores de riesgo conocidos para respuesta ovárica elevada pueden ser especialmente propensas al desarrollo de SHO durante el tratamiento con Elonva o después del mismo. Para las mujeres que reciben un primer ciclo de estimulación ovárica, en las cuales sólo se conocen parcialmente los riesgos, se recomienda un control cuidadoso para detectar una potencial hiperrespuesta ovárica.

- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):
El SHO es un evento médico diferente del agrandamiento ovárico no complicado. Los signos y síntomas clínicos del SHO leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento leve a moderado de los ovarios y quistes ováricos. El SHO severo puede poner en peligro la vida. Los signos y síntomas clínicos del SHO severo son quistes ováricos grandes (propensos a la ruptura), dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anormalidades hematológicas y aumento de peso. En casos raros se puede observar tromboembolismo venoso o arterial en asociación con el SHO.

Los signos y síntomas del SHO son estimulados por la administración de Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por el embarazo (hCG endógena). El SHO temprano ocurre usualmente dentro de los 10 días posteriores a la administración de hCG y puede estar asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación con gonadotropina. El SHO temprano suele resolverse espontáneamente con el comienzo de la menstruación. El SHO tardío ocurre después de más de 10 días de la administración de hCG, como consecuencia de un embarazo (múltiple). Debido al riesgo de desarrollar SHO, las pacientes deberán ser monitoreadas durante por lo menos dos semanas después de la administración de hCG.

Para minimizar el riesgo de SHO se deberán realizar evaluaciones ecográficas del desarrollo follicular y/o una determinación de los niveles séricos de estradiol antes del tratamiento y a intervalos regulares durante



Schering-Plough

el tratamiento. En las TRA existe mayor riesgo de SHO con 18 o más folículos de 11 mm o más de diámetro. Cuando en total existen 30 folículos o más se recomienda suspender la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden tomar las siguientes medidas para prevenir el SHO:

- suspender la estimulación adicional con una gonadotropina durante 3 días como máximo (*coasting*);
- retrasar la inducción de la maduración final de los ovocitos con la administración de hCG hasta que se estabilicen o disminuyan los niveles de estradiol;
- administrar una dosis de hCG inferior a 10.000 UI para inducir la maduración final de los ovocitos, por ej. 5.000 UI de hCG o 250 microgramos de hCG rec (que es equivalente a 6.500 UI aproximadamente);
- criopreservar todos los embriones para una futura transferencia;
- suspender la hCG y cancelar el ciclo de tratamiento.

Para soporte de la fase lútea, se deberá evitar la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y al régimen de tratamiento recomendados para Elonva y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica son importantes para minimizar el riesgo de SHO.

- Se han informado embarazos y nacimientos múltiples para todos los tratamientos con gonadotropina. Se deberá informar a la mujer y a su pareja los riesgos potenciales para la madre (complicaciones del embarazo y del parto) y el neonato (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En mujeres sometidas a procedimientos de TRA, el riesgo de embarazo múltiple está principalmente relacionado con la cantidad de embriones transferidos.
- Debido a que las mujeres infértiles sometidas a TRA, y particularmente a FIV, con frecuencia tienen anomalías tubarias, la incidencia de embarazos ectópicos podría ser elevada. Es importante la confirmación ecográfica temprana de que un embarazo es intrauterino, y excluir la posibilidad de un embarazo extrauterino.



Schering-Plough

- La incidencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente mayor que la observada después de concepciones espontáneas. Se cree que esto se debe a diferencias en las características de los progenitores (por ej., edad de la madre, características del semen) y a la mayor incidencia de embarazos múltiples.
- Se han informado neoplasias ováricas y de otros órganos reproductores, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas a múltiples regímenes farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres estériles.
- En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para tromboembolismo, como por ejemplo antecedentes personales o familiares, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más este riesgo. En estas mujeres es necesario considerar los beneficios de la administración de gonadotropinas frente a los riesgos. Sin embargo, se deberá observar que el embarazo en sí también conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se realizaron estudios de interacción con Elonva y otros medicamentos. Debido a que la corifolitropina alfa no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450, no se prevén interacciones con otros productos medicinales.

4.6 Embarazo y lactancia

El uso de Elonva durante el embarazo y la lactancia está contraindicado. No se informó riesgo teratogénico luego de la estimulación ovárica controlada en el uso clínico con gonadotropinas. En el caso de exposición accidental durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico de la corifolitropina alfa. En los estudios en animales ~~no se~~ ha observado toxicidad reproductiva ~~observaron indicios de~~ ~~teratogenicidad~~ relacionada con el fármaco.



Schering-Plough

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se realizaron estudios sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Elonva puede causar mareos. Se deberá informar a las pacientes que no deberán conducir vehículos ni operar maquinaria si se sienten mareadas.

4.8 Efectos no deseados

Las reacciones adversas al fármaco informadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Elonva en los estudios clínicos son SHO, dolor y molestia pélvicos, cefalea, náuseas, fatiga y molestias mamarias (que incluyen sensibilidad a la palpación). Estas reacciones se informan con una incidencia entre el 1% y el 6%.

La tabla siguiente muestra las principales reacciones adversas al fármaco en mujeres tratadas con Elonva en los estudios clínicos de acuerdo con el sistema orgánico y la frecuencia.

Sistema corporal	Frecuencia	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Común ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	Cefalea
	Poco común ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Común ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	Náuseas
	Poco común ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento y distensión abdominal
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	Común ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	SHO, dolor y molestia pélvicos, síntomas mamarios
	Poco común ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)	Torsión ovárica
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	Fatiga

Además se informaron embarazo ectópico, aborto espontáneo y gestaciones múltiples. Estos efectos se consideran relacionados con el procedimiento de TRA o el posterior embarazo.



Schering-Plough

4.9 Sobredosis

Más de una inyección de Elonva en un ciclo de tratamiento o una dosis demasiado alta de Elonva y/o de FSH (rec) puede aumentar el riesgo de SHO (ver punto 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: gonadotropinas

Código ATC: ~~aún no asignado~~ **G03GA09**

La corifolitropina alfa está diseñada como un estimulante folicular de efecto prolongado con el mismo perfil farmacodinámico que la FSH (rec), pero con una duración marcadamente prolongada de la actividad de FSH. Debido a su capacidad para iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple durante toda una semana, una sola inyección subcutánea de la dosis recomendada de Elonva puede reemplazar las primeras siete inyecciones de cualquier preparado de FSH (rec) en un ciclo de tratamiento de EOC. La duración prolongada de la actividad de la FSH se logró mediante el agregado del péptido carboxi-terminal de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (hCG) a la cadena β de la FSH humana. La corifolitropina alfa no presenta ninguna actividad intrínseca de LH/hCG.

Información de los estudios clínicos

En dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, el tratamiento con una sola inyección subcutánea de Elonva, 100 microgramos (estudio A) o 150 microgramos (estudio B), durante los primeros siete días de EOC dio como resultado una cantidad significativamente mayor de ovocitos recuperados en comparación con el tratamiento con una dosis diaria de 150 ó 200 UI de FSH rec, respectivamente.

Variable de eficacia primaria	Estudio A Peso corporal \leq 60 kg		Estudio B Peso corporal > 60 kg	
		100 microgramos Elonva (N=268)	150 UI FSH rec (N=128)	150 microgramos Elonva (N=756)



Schering-Plough

Cantidad media de ovocitos recuperados	13,3	10,6	13,7	12,5
Diferencia [IC del 95%]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]	

En el estudio que utilizó 150 microgramos (estudio B) también se evaluó el embarazo como parámetro de eficacia primario para Elonva en comparación directa con la FSH rec, y se establecieron tasas de éxito similares.

Variable de eficacia primaria	Estudio B Peso corporal > 60 kg	
	150 microgramos Elonva (N=756)	200 UI FSH rec (N=750)
Tasa de embarazo en curso (%)	38,9	38,1
Diferencia [IC del 95%]	0,9 [-3,9; 5,7]	

El perfil de seguridad de una sola inyección de Elonva fue comparable al de la FSH rec diaria en términos de incidencia, tipo, intensidad y relación con el fármaco de los efectos no deseados informados. Las reacciones adversas al fármaco informadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Elonva ocurrieron con una incidencia del 1% al 6% (ver también punto 4.8).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La corifolitropina alfa tiene una vida media de eliminación de 69 horas (59 – 79 horas¹). Después de la administración de la dosis recomendada, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa son suficientes para mantener el crecimiento folicular múltiple durante toda una semana. Esto justifica el reemplazo de las primeras siete inyecciones de FSH (rec) diaria por una sola inyección subcutánea de Elonva en la EOC para el desarrollo de múltiples folículos y del embarazo en un programa de TRA (ver punto 4.2).

¹ Rango previsto para el 90% de los sujetos.



Schering-Plough

Después de una sola inyección subcutánea de Elonva se alcanzan concentraciones séricas máximas de corifolitropina alfa al cabo de 44 horas (34 – 57 horas¹). La biodisponibilidad absoluta es del 58% (48 – 70%¹). El volumen de distribución y la depuración en estado de equilibrio son de 9,2 l (6,5 – 13,1 l¹) y 0,13 l/h (0,10 – 0,18 l/h¹), respectivamente. Las propiedades farmacocinéticas de la corifolitropina alfa son independientes de la dosis administrada en un amplio rango (7,5 – 240 microgramos).

El peso corporal es un factor determinante de la exposición a la corifolitropina alfa. En los estudios clínicos, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa fueron similares después de la administración de 100 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres que pesaban ≤ 60 kilogramos y de 150 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres que pesaban > 60 kilogramos.

La distribución, el metabolismo y la eliminación de la corifolitropina alfa son muy similares a los de otras gonadotropinas, como por ejemplo FSH, hCG y LH. Después de la absorción en la sangre, la corifolitropina alfa se distribuye principalmente a los ovarios y los riñones. La corifolitropina alfa se elimina predominantemente por vía renal.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Sobre la base de estudios convencionales de toxicidad y farmacología de seguridad con dosis únicas y repetidas, los datos preclínicos no revelaron un peligro especial para los humanos.

Los estudios de toxicología reproductiva en ratas y conejos indicaron que la corifolitropina alfa no afecta la fertilidad. La administración de corifolitropina alfa a conejos, antes e inmediatamente después del apareamiento, y durante el inicio del embarazo, causó embriotoxicidad. ~~No se observaron indicios de teratogenicidad relacionada con el fármaco.~~ **En conejos, cuando se administra antes del apareamiento, se ha observado teratogenicidad. La importancia de estos resultados sobre el uso clínico de Elonva es limitada.**



Schering-Plough

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Citrato de sodio

Sacarosa

Polisorbato 20

L-metionina

Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, la solución inyectable no debe ser mezclada con otros productos medicinales.

6.3 Período de estabilidad

24 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en la heladera (2°C - 8°C). Para su conveniencia, la paciente puede almacenar el producto a una temperatura de 25°C o menos durante un período total de no más de 1 mes.

No congelar.

Mantener la jeringa en el envase secundario.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Elonva solución inyectable se presenta en jeringas Luer lock de 1 ml de vidrio hidrolítico (tipo I), cerradas con émbolo de goma y protector. Las jeringas vienen con aguja para inyección estéril.

Elonva 150 microgramos/0,5 ml está disponible en envases que contienen 1 jeringa prellenada con sistema de seguridad automático para evitar pincharse con la aguja después de utilizarla.



Schering-Plough

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.