

PROYECTO DE FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, FORMA FARMACEÚTICA

ELONVA®
CORIFOLITROPINA ALFA
Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

ELONVA® 100 microgramos/0.5mL
Cada jeringa prellenada de 0.5 mL contiene:

Ingrediente activo:
Corifolitropina alfa* 100 microgramos

Ingredientes inactivos:
Excipientes c.s.p.

ELONVA® 150 microgramos/0.5mL
Cada jeringa prellenada de 0.5 mL contiene:

Ingrediente activo:
Corifolitropina alfa* 150 microgramos

Ingredientes inactivos:
Excipientes c.s.p.

*Corifolitropina alfa es una glicoproteína producida en células de Ovario de Hámster Chino (CHO, por sus siglas en inglés) mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyectable, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Elonva está indicado para la Estimulación Ovárica Controlada (COS, por sus siglas en inglés) en combinación con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH, por sus siglas en inglés) para el desarrollo de folículos múltiples en mujeres que participan en un programa de Técnicas de Reproducción Asistida (ART, por sus siglas en inglés).

Elonva está indicado para el tratamiento de varones adolescentes (14 años en adelante) con hipogonadismo hipogonadotrófico, en combinación con gonadotropina coriónica humana (hCG).

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Elonva la Estimulación Ovárica Controlada (COS, por sus siglas en inglés) debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

El tratamiento con Elonva para el hipogonadismo hipogonadotrófico debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Posología

En el tratamiento de mujeres en edad fértil, la dosis de Elonva depende del peso y de la edad.

- Se recomienda una dosis única de 100 microgramos en mujeres cuyo peso sea menor o igual a 60 kilogramos y las cuales tengan 36 años de edad o menos.
- Se recomienda una dosis única de 150 microgramos en mujeres:
 - cuyo peso sea mayor de 60 kilogramos, con independencia de cuál sea su edad.
 - a partir de 50 kilogramos de peso y mayores de 36 años de edad.

No se han realizado estudios en mujeres mayores de 36 años de edad cuyo peso sea inferior a 50 kilogramos.

		Peso Corporal		
		Menos de 50 kg	50 – 60 kg	Más de 60 kg
Edad	Hasta 36 años inclusive	100 microgramos	100 microgramos	150 microgramos
	Mayores de 36 años	No se ha estudiado.	150 microgramos	150 microgramos

Las dosis recomendadas de Elonva solamente se han establecido en un ciclo de tratamiento con un antagonista de la GnRH, que se administró a partir del día 5 o día 6 de estimulación (ver secciones 3.1, 3.4 y 4.1).

Día 1 de estimulación:

Elonva debe administrarse en inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular inicial del ciclo menstrual.

Día 5 o 6 de estimulación:

El tratamiento con el antagonista de la GnRH se debe iniciar el día 5 o 6 de estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento. También puede ser útil la determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol. El antagonista de la GnRH se usa para evitar la aparición de incrementos prematuros de hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés).

Día 8 de estimulación:

Siete días después de la inyección de Elonva el día 1 de estimulación, se puede continuar el tratamiento de la estimulación ovárica controlada con inyecciones diarias de Hormona Folículo Estimulante (recombinante) (FSH(rec), por sus siglas en inglés) hasta que se alcance el criterio para desencadenar la maduración final de los ovocitos (3 folículos \geq 17 mm). La dosis diaria de FSH(rec) puede depender de la respuesta ovárica. En mujeres con respuesta normal se aconseja una dosis diaria de 150 UI de FSH(rec). Dependiendo de la respuesta ovárica puede omitirse la administración de la dosis de FSH(rec) el día de la administración de la Gonadotropina Coriónica Humana (hCG, por sus siglas en inglés). Generalmente, de promedio, se logra un desarrollo folicular adecuado el noveno día de tratamiento (en un rango de 6 a 18 días).

Tan pronto como se observe la existencia de tres folículos \geq 17 mm, se administrará el mismo día o el día siguiente, una única inyección de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG para inducir la maduración final de los ovocitos. En caso de una excesiva respuesta ovárica, vea las recomendaciones incluidas en la sección 3.4, con objeto de reducir el riesgo de desarrollar Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés).

Poblaciones especiales

Alteración renal:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Como la velocidad de eliminación de la corifolitropina alfa puede verse reducida en pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de Elonva en pacientes con esta patología (ver secciones 3.4 y 4.2).

Alteración hepática:

Aunque no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte a la excreción de la corifolitropina alfa (ver sección 4.2).

Población pediátrica

En el tratamiento de varones adolescentes (14 años en adelante) con hipogonadismo hipogonadotrófico, la dosis de Elonva se basa en el peso corporal.

Para varones adolescentes con un peso menor o igual a 60 kg

100 microgramos de Elonva una vez cada dos semanas durante 12 semanas, seguidos de la administración concomitante de Elonva (una vez cada 2 semanas) con hCG. En los pacientes que inician la terapia con 100 microgramos, hay que considerar aumentar la dosis si el peso corporal del paciente aumenta a más de 60 kg durante el tratamiento.

Para varones adolescentes con un peso superior a 60 kg

150 microgramos de Elonva una vez cada dos semanas durante 12 semanas, seguidos de la administración concomitante de Elonva (una vez cada 2 semanas) con hCG.

La terapia combinada con hCG dos veces por semana (500 – 5000 UI) puede ser necesaria durante 52 semanas o más para alcanzar el desarrollo gonadal adulto.

No hay datos que respalden la seguridad y la eficacia cuando el tratamiento se utiliza durante más de 52 semanas y/o después de los 17 años de edad.

Forma de administración

En mujeres

La inyección subcutánea de Elonva puede ser administrada por la propia mujer o por su pareja siempre que sigan las instrucciones del profesional de la salud. La autoadministración de Elonva sólo debe ser realizada por mujeres muy motivadas, adecuadamente entrenadas y con acceso a asesoramiento de expertos.

Población pediátrica

En varones adolescentes (14 años en adelante)

La inyección subcutánea en la pared abdominal puede ser administrada por el paciente o por un cuidador, siempre que hayan recibido la formación adecuada. Elonva se debe administrar una vez cada dos semanas, por la mañana, el mismo día de la semana en combinación con hCG dos veces por semana (500 – 5000 UI).

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.
- Tumores ováricos, de la mama, útero, hipófisis o hipotálamo.
- Hemorragia vaginal anormal (no menstrual) sin causa conocida/diagnosticada.
- Insuficiencia ovárica primaria.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios.
- Tumores fibroides incompatibles con el embarazo.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Factores de riesgo para Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés):
 - Historia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS).
 - Ciclo previo de Estimulación Ovárica Controlada con resultado de más de 30 folículos \geq 11 mm medidos por ultrasonido.

- Un recuento basal de folículos antrales > 20.
- Síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Evaluación de la infertilidad antes de iniciar el tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento debe valorarse adecuadamente la infertilidad de la pareja. En particular, debe evaluarse si la mujer padece hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, proporcionándole un tratamiento específico adecuado. También se deben evaluar las condiciones médicas que contraindiquen el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Elonva.

Dosificación durante el ciclo de estimulación

Elonva se administra solamente como inyección subcutánea única. No se deben administrar inyecciones adicionales de Elonva dentro del mismo ciclo de tratamiento (ver también sección 3.2).

Después de la administración de Elonva, no se deben administrar productos con FSH adicional antes del día 8 de estimulación (ver también sección 3.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave la velocidad de eliminación de corifolitropina alfa puede verse reducida (ver secciones 3.2 y 4.2). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Elonva en estos pacientes.

No se recomienda en un protocolo con agonista de la GnRH en mujeres que se someten a TRA

Los datos sobre el uso de Elonva en combinación con un agonista de la GnRH son limitados. Los resultados de un pequeño estudio no controlado sugieren una respuesta ovárica superior que en combinación con un antagonista de la GnRH. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Elonva en combinación con un agonista de la GnRH (ver también sección 3.2).

No está recomendado en varones adolescentes previamente tratados con GnRH, gonadotropinas o en tratamiento con testosterona.

No hay datos disponibles en pacientes tratados previamente con GnRH, gonadotropinas (por ejemplo, hCG, FSH) y andrógenos (por ejemplo, testosterona, etc.), excepto para fines de pruebas diagnósticas.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es una enfermedad distinta al aumento del tamaño de los ovarios sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del OHSS leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento de leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. El OHSS grave puede ser potencialmente mortal. Los signos y síntomas clínicos del OHSS grave son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, alteraciones hematológicas y aumento de peso. En casos raros, puede producirse tromboembolismo venoso o arterial junto con el OHSS. También se han notificado alteraciones transitorias de las pruebas de función hepática asociadas al OHSS, que indican una disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia de hígado.

El OHSS puede producirse por la administración de hCG y por el embarazo (hCG endógena). El OHSS incipiente generalmente se produce dentro de los 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado a una respuesta ovárica excesiva a la estimulación de gonadotropina. El OHSS tardío se produce más de 10 días después de la administración de hCG, como consecuencia de las alteraciones hormonales del embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, se debe controlar a las pacientes durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos a una respuesta ovárica alta pueden ser especialmente propensas al desarrollo de OHSS después del tratamiento con Elonva. En mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para quienes los factores de riesgo sólo se conocen parcialmente, se recomienda la estrecha observación de los primeros signos y síntomas del OHSS.

Siga la práctica clínica actual para reducir el riesgo de OHSS durante las Técnicas de Reproducción Asistida (ART). El cumplimiento de la dosis recomendada de Elonva y el régimen de tratamiento y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica son importantes para reducir el riesgo de OHSS. Para monitorear el riesgo de OHSS, se deben realizar evaluaciones ecográficas del desarrollo folicular antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento; también puede ser útil la determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol. En las ART se produce un aumento del riesgo de OHSS con 18 o más folículos de un diámetro de 11 mm o más. Si se desarrolla OHSS, se debe aplicar un sistema estándar apropiado de manejo y seguimiento del OHSS.

Torsión ovárica

Se ha notificado torsión ovárica después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva. La torsión ovárica puede estar relacionada con otras situaciones, como OHSS, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica y quistes ováricos anteriores o actuales. El daño en el ovario debido a la reducción del aporte de sangre puede limitarse mediante un diagnóstico precoz y la detorsión inmediata.

Embarazo múltiple

Se han notificado embarazos y nacimientos múltiples con todos los tratamientos con gonadotropina, incluyendo Elonva. Se debe advertir a la mujer y a su pareja de los posibles riesgos para la madre (complicaciones en el embarazo y en el parto) y para el recién nacido (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En las mujeres que se someten a ART el riesgo de embarazo múltiple está principalmente relacionado con el número de embriones transferidos.

Embarazo ectópico

Las mujeres infértiles que se someten a ART tienen una mayor incidencia de embarazos ectópicos. Es importante confirmar cuanto antes mediante ecografía que el embarazo sea intrauterino, y descartar la posibilidad de embarazo extrauterino.

Malformaciones congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas tras la aplicación de ART puede ser algo más elevada que tras la concepción espontánea. Esto puede ser debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, edad de la madre, características del semen) y la mayor incidencia de embarazos múltiples.

Neoplasias de ovario y otras neoplasias del sistema reproductor

Se han notificado neoplasias de ovario y otras neoplasias del sistema reproductor, benignas y malignas, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la

infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Complicaciones vasculares

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos, tanto en asociación como independientes del OHSS después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva. La trombosis intravascular, que puede tener su origen en vasos arteriales o venosos, puede dar lugar a una reducción del flujo sanguíneo a los órganos vitales o a las extremidades. En mujeres con factores de riesgo de trombosis generalmente reconocidos, como antecedentes personales o familiares, obesidad grave o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar aún más este riesgo. En estas mujeres se sopesarán los beneficios de la administración de gonadotropinas frente a los riesgos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el embarazo por sí solo también conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

Población pediátrica

Los niveles elevados de FSH endógena son indicativos de insuficiencia testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia con Elonva/hCG.

Después de completar la transición puberal con un tratamiento combinado de Elonva y hCG, se requiere un tratamiento a largo plazo con testosterona en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico para mantener las características sexuales secundarias. Sin embargo, no se han evaluado los protocolos de tratamiento de seguimiento para el apoyo hormonal.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por inyectable, lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones con Elonva y otros medicamentos. Como corifolitropina alfa no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450, no se esperan interacciones metabólicas con otros medicamentos.

Elonva puede generar un resultado falso positivo, en una prueba de embarazo de hCG, si la prueba se administra durante la fase de estimulación ovárica del ciclo de ART. Esto puede deberse a la reacción cruzada de algunas pruebas de embarazo de hCG con el péptido carboxi-terminal de la subunidad beta de Elonva.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

En caso de exposición involuntaria a Elonva durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir consecuencias adversas en el embarazo. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 4.3). No está indicado el uso de Elonva durante el embarazo.

Lactancia

No está indicado el uso de Elonva durante la lactancia.

Fertilidad

Elonva está indicada para su uso en la infertilidad en mujeres:

En mujeres, Elonva se utiliza en el tratamiento de la estimulación ovárica controlada en combinación con GnRH en programas de TRA (ver sección 3.1).

Elonva está indicado para el tratamiento de hipogonadismo hipogonadotrófico en varones adolescentes:

En varones adolescentes (14 años en adelante), Elonva se utiliza en el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico en combinación con hCG (ver sección 3.1). Sin embargo, se desconoce si este tratamiento tiene efecto sobre la fertilidad.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias.

Elonva puede causar mareos. Se debe informar a los pacientes que si sienten mareos, no deben conducir vehículos ni operar maquinarias.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Elonva en ensayos clínicos en mujeres (N=2.397) son molestias pélvicas (6,0%), OHSS (4,3%, ver también sección 3.4), cefalea (4,0%), dolor pélvico (2,9%), náuseas (2,3%), fatiga (1,5%) y dolor mamario a la palpación (1,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las principales reacciones adversas en adultos tratados con Elonva en ensayos clínicos y durante la vigilancia posterior a la comercialización, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia; muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no es posible estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	No conocidas	Reacciones de hipersensibilidad, locales y generalizadas, incluyendo erupción*
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Cambios del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Acaloramiento
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Distensión abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Poco frecuentes	Aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	OHSS, dolor pélvico, molestias pélvicas, dolor mamario a la palpación
	Poco frecuentes	Torsión ovárica, dolor anexial uterino, ovulación prematura, dolor de mama

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	Poco frecuentes	Hematoma en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, irritabilidad.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones por procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Dolor asociado a procedimiento terapéutico

* Reacciones adversas identificadas mediante la vigilancia posterior a la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además, se han notificado embarazo ectópico y gestación múltiple. Se considera que estas reacciones están relacionadas con las ART o con el embarazo posterior.

En casos raros, se ha asociado la aparición de tromboembolismo con la terapia de Elonva, como con otras gonadotropinas.

Población pediátrica (14 años en adelante)

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con Elonva notificadas en un ensayo clínico en varones adolescentes (17 pacientes recibieron la dosis) de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia¹	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómitos
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofoco
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor en la zona de inyección

¹ Las reacciones adversas que se notifican solo una vez se clasifican como frecuentes porque una única notificación eleva la frecuencia por encima del 1 %.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante comunicar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas llamando al 080053000.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 SOBREDOSIS

En mujeres

Más de una inyección de Elonva dentro de un ciclo de tratamiento o una dosis demasiado alta de Elonva y/o FSH(rec) puede aumentar el riesgo de OHSS (ver sección 3.4).

Población pediátrica

Se desconocen los efectos de una sobredosis de Elonva en la población adolescente masculina.

4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas, código ATC: G03GA09

Mecanismo de acción

Corifolitropina alfa se ha diseñado como un estimulante folicular sostenido con el mismo perfil farmacodinámico que FSH(rec), pero con una duración de la actividad FSH sustancialmente prolongada. Se consiguió una larga duración de la actividad FSH añadiendo el péptido carboxi-terminal de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (hCG) a la cadena β de la FSH humana. Corifolitropina alfa no presenta ninguna actividad LH/hCG intrínseca.

En mujeres

Por la capacidad de la corifolitropina alfa para iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera, una única inyección subcutánea de la dosis recomendada de Elonva puede sustituir las siete primeras inyecciones de cualquier preparación de FSH(rec) diaria en un ciclo de tratamiento de Estimulación Ovárica Controlada.

Población pediátrica masculina adolescente (14 años en adelante)

La actividad sostenida de la FSH de la corifolitropina alfa estimula las células de Sertoli inmaduras en los testículos para iniciar el desarrollo gonadal en apoyo de la espermatogénesis futura. La combinación de FSH con hCG tiene por objeto iniciar la pubertad con la estimulación de la función de las células de Leydig y aumentar la producción de testosterona hasta que los volúmenes testiculares alcancen el tamaño adulto.

Seguridad y eficacia clínica

En tres ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, el tratamiento con una única inyección subcutánea de Elonva, 100 microgramos (estudio ENSURE) o 150 microgramos (estudio ENGAGE y estudio PURSUE), durante los primeros siete días de estimulación ovárica controlada, se comparó con el tratamiento con una dosis diaria de 150, 200, o 300 UI de FSH(rec), respectivamente. En cada uno de los tres ensayos clínicos se realizó la supresión hipofisiaria con un antagonista de la GnRH (inyección de acetato de ganirelix a una dosis diaria de 0,25 mg).

En el estudio ENSURE, 396 mujeres sanas con ciclos ovulatorios normales, con edades comprendidas entre los 18 y los 36 años de edad, con un peso corporal menor o igual a 60 kg, fueron tratadas durante un ciclo con 100 microgramos de Elonva y supresión hipofisiaria con un antagonista de la GnRH en el marco de un programa de ART. La variable principal de valoración de la eficacia fue el número de ovocitos recuperados. La mediana de la duración total de la estimulación fue de 9 días para ambos grupos, lo que indica que se requerían dos días de FSH(rec) para completar la estimulación ovárica desde el día 8 de estimulación en adelante (en este estudio se administró FSH(rec) en el día de la hCG).

En el estudio ENGAGE, 1.506 mujeres sanas con ciclos ovulatorios normales, con edades comprendidas entre los 18 y los 36 años de edad, con un peso corporal mayor de 60 kg y menor o igual a 90 kg, fueron tratadas durante un ciclo con 150 microgramos de Elonva y supresión hipofisiaria con un antagonista de la GnRH en el marco de un programa de ART. Las variables co-principales de valoración de la eficacia fueron las tasas de embarazo en curso y el número de ovocitos recuperados. La mediana de la duración total de la estimulación fue de 9 días para ambos grupos, lo que indica que se requerían dos días de FSH(rec) para completar la estimulación ovárica desde el día 8 de estimulación en adelante (en este estudio se administró FSH(rec) en el día de la hCG).

En el estudio PURSUE, 1.390 mujeres sanas con ciclos ovulatorios normales, con edades comprendidas entre los 35 y los 42 años de edad, con un peso corporal mayor o igual a 50 kg, fueron tratadas durante un ciclo con 150 microgramos de Elonva y supresión hipofisiaria con un antagonista de la GnRH en el marco de un programa de ART. La variable principal de valoración de la eficacia fue la tasa de embarazo clínico. El número de ovocitos recuperados fue considerado una variable secundaria de valoración de la eficacia. La mediana de la duración total de la estimulación fue de 9 días para ambos grupos, lo que indica que se

requería un día de FSH(rec) para completar la estimulación ovárica desde el día 8 de estimulación en adelante (en este estudio no se administró FSH(rec) en el día de la hCG).

Número de ovocitos recuperados

En los tres estudios, el tratamiento con una única inyección de Elonva, 100 o 150 microgramos, durante los primeros siete días de estimulación ovárica controlada, provocó un número superior de ovocitos recuperados en comparación con el tratamiento con una dosis diaria de FSH(rec).

No obstante, las diferencias estaban dentro de los márgenes de equivalencia predefinidos (ENGAGE y ENSURE) o de los márgenes de no inferioridad (PURSUE). Ver Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Media del número de ovocitos recuperados en los estudios ENSURE, ENGAGE, y PURSUE Población ITT (intención de tratar)

Variable	ENSURE (18-36 años de edad) (peso corporal menor o igual a 60 kg)		ENGAGE (18-36 años de edad) (peso corporal mayor de 60 kg y menor o igual a 90 kg)		PURSUE (35-42 años de edad) (peso corporal mayor o igual a 50 kg)	
	Elonva 100 µg	FSH(rec) 150 UI	Elonva 150 µg	FSH(rec) 200 UI	Elonva 150 µg	FSH(rec) 300 UI
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Media del número de ovocitos	13.3	10.6	13.8	12.6	10.7	10.3
Diferencia [IC 95%]	2.5 [1.2; 3.9]		1.2 [0.5, 1.9]		0.5 [-0.2, 1.2]	

Embarazo a partir de ciclos en fresco en los estudios ENGAGE y PURSUE

En el estudio de ENGAGE, se demostró la no inferioridad en las tasas de embarazo en curso entre Elonva y la FSH(rec), definiendo la tasa de embarazo en curso como la presencia de al menos un feto con actividad cardíaca evaluada al menos 10 semanas después de la transferencia de los embriones.

En el estudio PURSUE, se demostró la no inferioridad en la tasa de embarazo clínico entre Elonva y la FSH(rec), definiendo la tasa de embarazo clínico como el porcentaje de sujetos con al menos un feto con actividad cardíaca evaluada 5 a 6 semanas después de la transferencia de los embriones.

Los resultados de embarazo a partir de ciclos en fresco en los estudios ENGAGE y PURSUE se resumen a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de embarazo a partir de ciclos en fresco en los estudios ENGAGE y PURSUE Población ITT (intención de tratar)

Variable	Ciclos en fresco en el estudio ENGAGE [†] (18-36 años de edad) (peso corporal mayor de 60 kg y menor o igual a 90 kg)			Ciclos en fresco en el estudio PURSUE [‡] (35-42 años de edad) (peso corporal mayor o igual a 50 kg)		
	Elonva 150 µg	FSH(rec) 200 UI	Diferencia [IC 95%]	Elonva 150 µg	FSH(rec) 300 UI	Diferencia [IC 95%]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Tasa de embarazo clínico	39.9%	39.1%	1.1 [-3.8, 5.9]	23.9%	26.9%	-3.0 [-7.3, 1.4]
Tasa de embarazo en curso	39.0%	38.1%	1.1 [-3.8, 5.9]	22.2%	24.0%	-1.9 [-6.1, 2.3]

Variable	Ciclos en fresco en el estudio ENGAGE [†] (18-36 años de edad) (peso corporal mayor de 60 kg y menor o igual a 90 kg)			Ciclos en fresco en el estudio PURSUE [‡] (35-42 años de edad) (peso corporal mayor o igual a 50 kg)		
	Elonva 150 µg	FSH(rec) 200 UI	Diferencia [IC 95%]	Elonva 150 µg	FSH(rec) 300 UI	Diferencia [IC 95%]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Tasa de nacidos vivos*	35.6%	34.4%	1.3 [-3.5, 6.1]	21.3%	23.4%	-2.3 [-6.5, 1.9]

†La variable principal de valoración de la eficacia del estudio ENGAGE fue los embarazos en curso (evaluados al menos 10 semanas después de la transferencia de los embriones).

‡La variable principal de valoración de eficacia del estudio PURSUE fue la tasa de embarazo clínico definido como el porcentaje de sujetos con al menos un feto con actividad cardiaca evaluada de 5 a 6 semanas después de la transferencia de los embriones.

*La tasa de nacidos vivos fue una variable secundaria de valoración de la eficacia en los estudios ENGAGE y PURSUE.

En estos ensayos clínicos, el perfil de seguridad de una inyección única de Elonva fue comparable a las inyecciones diarias de FSH(rec).

Embarazo a partir de ciclos de Transferencia de Embriones Congelados-Descongelados (FTET, por sus siglas en inglés) en los estudios ENGAGE y PURSUE

El estudio de seguimiento de FTET para el estudio ENGAGE incluyó a mujeres que tenían al menos un embrión descongelado para su uso, hasta por lo menos un año después de la criopreservación. El promedio de embriones transferidos en los ciclos de FTET para el estudio ENGAGE fue de 1,7 en ambos grupos de tratamiento.

El estudio de seguimiento de FTET para el estudio PURSUE incluyó a mujeres que tenían al menos un embrión descongelado para su uso, dentro de los dos años siguientes a la fecha de la última criopreservación para ese estudio. El promedio de embriones transferidos en los ciclos de FTET para el estudio PURSUE fue de 2,4 en ambos grupos de tratamiento. Este estudio también proporcionó datos sobre la seguridad de los bebés nacidos a partir de embriones criopreservados.

El número máximo de ciclos de FTET fue de 5 ciclos y de 4 ciclos para los estudios de seguimiento de FTET de ENGAGE y de PURSUE, respectivamente. Los resultados de embarazo de los dos primeros ciclos de FTET en el estudio ENGAGE y el estudio PURSUE se resumen a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados de embarazo a partir de ciclos de FTET en los estudios ENGAGE y PURSUE
Población ITT (intención de tratar)

	Ciclos FTET en el estudio ENGAGE (18-36 años de edad) (peso corporal mayor de 60 kg y menor o igual a 90 kg)						Ciclos de FTET en el estudio PURSUE (35-42 años de edad) (peso corporal mayor o igual a 50 kg)					
	Elonva 150 µg			FSH(rec) 200 UI			Elonva 150 µg			FSH(rec) 300 UI		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Ciclo FTET 1^a												
Embarazos en curso	55	148	37.2	45	147	30.6	43	152	28.3	42	145	29.0
Nacidos vivos	-	-	-	-	-	-	43	152	28.3	41	145	28.3
Ciclo FTET 2^a												
Embarazos en curso	9	38	23.7	9	31	29.0	8	23	34.8	6	14	42.9

Nacidos vivos	-	-	-	-	-	-	8	23	34.8	6	14	42.9
---------------	---	---	---	---	---	---	---	----	------	---	----	------

n = número de sujetos con el acontecimiento; N = Número total de sujetos

^a Por transferencia de embrión.

Malformaciones congénitas notificadas en bebés nacidos después de ciclos de transferencia de embriones congelados-descongelados (FTET).

Tras el uso de Elonva, nacieron 61 bebés después de un ciclo de FTET en el estudio de seguimiento de PURSUE, y nacieron 607 bebés tras la aplicación de ART con ciclos en fresco en los estudios combinados ENSURE, ENGAGE y PURSUE. Las tasas de las malformaciones congénitas (mayores y menores combinadas) notificadas para los bebés nacidos después de un ciclo de FTET en el estudio de seguimiento PURSUE (16,4%) fueron similares a las notificadas para los bebés nacidos tras la aplicación de ART con ciclos en fresco en los estudios combinados ENSURE, ENGAGE y PURSUE (16,8%).

Inmunogenicidad

De las 2.511 mujeres tratadas con Elonva que fueron evaluadas para analizar la presencia de anticuerpos post-tratamiento, cuatro de ellas (0,16%) mostraron evidencias de la generación de anticuerpos, incluidas tres mujeres que habían sido expuestas una vez a Elonva y una mujer que había sido expuesta dos veces al tratamiento con Elonva. En cada caso, estos anticuerpos no fueron neutralizantes y no interfirieron con la respuesta a la estimulación o con las respuestas fisiológicas normales del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario (HPO). Dos de estas cuatro mujeres quedaron embarazadas durante el mismo ciclo de tratamiento en el que se detectaron los anticuerpos, lo que sugiere que la presencia de anticuerpos no neutralizantes después de la estimulación con Elonva no es clínicamente significativa.

Población pediátrica

Se realizó un ensayo abierto de eficacia y seguridad de un solo grupo, para evaluar el tratamiento con Elonva en combinación con hCG para inducir y/o restaurar la pubertad y para inducir y/o restaurar la espermatogénesis en 17 varones adolescentes 14 años en adelante, para el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico. Se incluyó un período de preparación con Elonva en lugar de con hCG en adolescentes con hipogonadismo hipogonadotrófico para imitar el patrón de la gonadotropina en la pubertad normal, estimulando los receptores de la FSH de las células de Sertoli con corifolitropina alfa antes de estimular los receptores de la LH de las células de Leydig con hCG. El ensayo excluyó a los varones que habían recibido previamente tratamiento con GnRH, gonadotropinas o testosterona. Elonva se administró una vez cada 2 semanas durante 64 semanas, solo durante las primeras 12 semanas (período de preparación), seguido de 52 semanas en combinación con dosis de hCG (500 a 5000 UI) dos veces por semana (período de tratamiento combinado).

La variable primaria de eficacia se evaluó mediante el aumento del volumen testicular, medido como la suma de los volúmenes de los testículos izquierdo y derecho por ecografía. Durante todo el período de tratamiento, el aumento observado en el volumen testicular en la semana 64 cambió de una media geométrica de 1,4 ml a 12,9 ml, lo que supone un incremento medio de 9,43 veces (IC 95 %: 7,44, 11,97). La variable primaria de seguridad mostró que la corifolitropina alfa fue generalmente bien tolerada sin casos confirmados de anticuerpos anti-corifolitropina alfa, sin valores inesperados ni cambios en los datos clínicos de laboratorio o en las evaluaciones de los signos vitales (ver también la sección 3.8).

Hallazgos adicionales en la semana 64, incluidos el aumento de los niveles de testosterona, la velocidad de crecimiento y la progresión de la pubertad (estadio de Tanner III, IV y V) indicaron respuestas adecuadas a la hCG. La disminución de los niveles de la hormona antimulleriana y el aumento de los niveles de inhibina B sugirieron el inicio de la espermatogénesis.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los parámetros farmacocinéticos de corifolitropina alfa fueron evaluados después de su administración subcutánea a mujeres sometidas a un ciclo de tratamiento de estimulación ovárica controlada.

Debido a la larga semivida de eliminación, tras la administración de las dosis recomendadas, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa son suficientes para mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera. Esto justifica la sustitución de las primeras siete inyecciones diarias de FSH(rec) por una única inyección subcutánea de Elonva en Estimulación Ovárica Controlada para el desarrollo de folículos múltiples y embarazo en un programa de ART (ver sección 3.2).

El peso corporal es un factor determinante de la exposición a corifolitropina alfa. La exposición a corifolitropina alfa después de la administración de una única inyección subcutánea es de 665 horas*ng/mL (ABC, 426-1.037 horas*ng/mL¹) y es similar tras la administración de 100 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres con un peso corporal menor o igual a 60 kilogramos y de 150 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres con un peso corporal mayor de 60 kilogramos.

Absorción

Tras una única inyección subcutánea de Elonva, la concentración sérica máxima de corifolitropina alfa es de 4,24 ng/mL (2,49-7,21 ng/mL¹) y se alcanza 44 horas (35-57 horas¹) después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 58% (48-70%¹).

Distribución

La distribución, metabolismo y eliminación de corifolitropina alfa son muy similares a los de otras gonadotropinas, tales como FSH, hCG y LH. Tras la absorción en la sangre, corifolitropina alfa se distribuye principalmente a los ovarios y riñones. El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 9,2 L (6,5 -13,1 L¹). La exposición a corifolitropina alfa aumenta proporcionalmente con la dosis en el intervalo de 60 microgramos a 240 microgramos.

Eliminación

Corifolitropina alfa presenta una semivida de eliminación de 70 horas (59-82 horas¹) y un aclaramiento de 0,13 L/h (0,10 -0,18 L/h¹). La eliminación de corifolitropina alfa se produce principalmente a través de los riñones, y el volumen de eliminación puede verse reducido en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 3.2 y 3.4).

El metabolismo hepático contribuye en menor medida a la eliminación de corifolitropina alfa.

Otras poblaciones especiales

Alteración hepática:

Aunque no se dispone de datos en pacientes con alteración hepática, no es probable que la alteración hepática afecte al perfil farmacocinético de corifolitropina alfa.

Población pediátrica

En un ensayo de varones adolescentes de entre 14 y menos de 18 años con hipogonadismo hipogonadotrófico (n=17) a los que se les administró 100 microgramos (peso corporal menor o igual a 60 kg) o 150 microgramos (peso corporal superior a 60 kg) de Elonva una vez cada dos semanas, las concentraciones medias de Elonva en suero (dos semanas después de la dosis) fueron de 591 ng/ml cuando se administró Elonva solo, y de 600 ng/ml cuando se coadministró Elonva con hCG (administrado dos veces por semana). Las concentraciones séricas de Elonva fueron comparables en los participantes que recibieron dosis de Elonva de 100 microgramos y de 150 microgramos.

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única, a dosis repetidas y farmacológicas.

¹ Intervalo previsto para el 90 % de sujetos.

Los estudios de toxicología reproductiva en ratas y conejos indicaron que corifolitropina alfa no afecta negativamente a la fertilidad. La administración de corifolitropina alfa a ratas y conejos, antes e inmediatamente después del apareamiento, y durante el comienzo del embarazo, provocó embriotoxicidad. En conejos, cuando se administra antes del apareamiento, se ha observado teratogenicidad. Tanto la embriotoxicidad como la teratogenicidad se consideran una consecuencia del estado de superovulación del animal que no es capaz de tolerar un número de embriones por encima del límite fisiológico. La importancia de estos resultados sobre el uso clínico de Elonva es limitada.

5. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Citrato de sodio dihidrato
Sucrosa
L-Metionina
Polisorbato 20
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico
Agua para inyección

5.2 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenado en la Farmacia:

Almacenar Refrigerado (2°C - 8°C), protegido de la luz. No congelar.

Almacenado por el Paciente:

Hay dos opciones:

1. Almacenar Refrigerado (2°C - 8°C, protegido de la luz). No Congelar.
2. Almacenar por debajo de 25°C por un único periodo de no más de 1 mes.
Conservar la jeringa en el envase secundario.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con una bandeja abierta de PET incoloro conteniendo 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro de 0.5 mL, equipada con un sistema automático de seguridad + aguja 30G x 1/2".

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINACIÓN FINAL

No usar Elonva si la solución no es transparente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

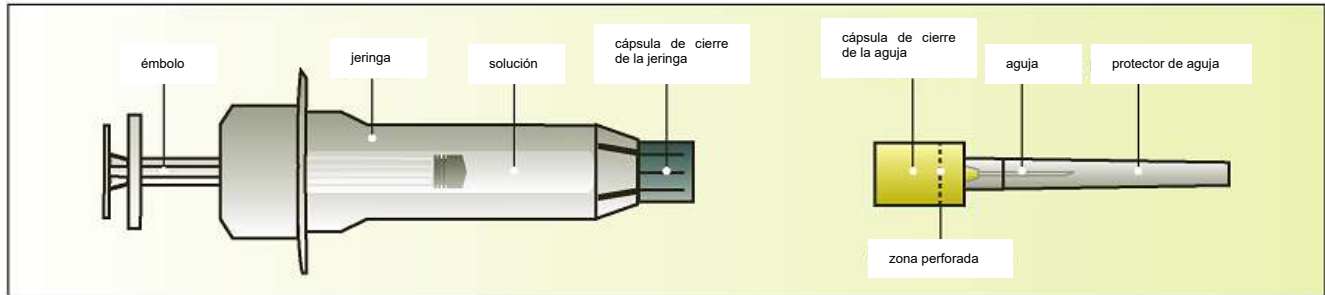
NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA
ORGANON BIOSCIENCES PERU S.R.L.

Teléfono: 080053000

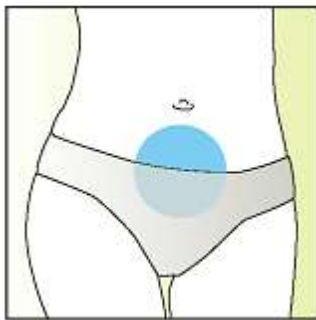
FECHA DE REVISIÓN: 06/2022

Instrucciones de uso

Componentes de la jeringa de Elonva con la aguja

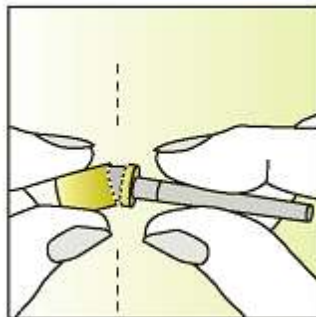


Preparación de la inyección



1.

- Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas antes de usar Elonva.
- Limpie el lugar de inyección (la superficie justo debajo del ombligo) con un desinfectante (por ejemplo, alcohol) para eliminar cualquier bacteria de la superficie.
- Limpie alrededor de 5 cm alrededor del punto donde introducirá la aguja y deje que el desinfectante se seque durante al menos un minuto antes de continuar.



2.

- Mientras espera a que el desinfectante se seque, rompa la zona perforada y retire la cápsula de cierre de la aguja.
- Deje el protector de la aguja sobre la aguja.
- Coloque el protector de la aguja (que contiene la aguja) sobre una superficie limpia y seca mientras prepara la jeringa.



3.

- Coloque la jeringa con la cápsula de cierre gris hacia arriba.
- Dé ligeros golpecitos con el dedo a la jeringa para ayudar a que las burbujas de aire suban a la parte superior.



- 4.
- Mantenga la jeringa en posición vertical
 - Desenrosque la cápsula de cierre de la jeringa en sentido contrario a las agujas del reloj.

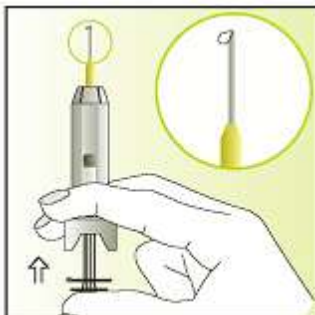


- 5.
- Mantenga la jeringa en posición vertical
 - Enrosque el protector de la aguja (que contiene la aguja) en la jeringa en el sentido de las agujas del reloj.



- 6.
- Mantenga la jeringa en posición
 - Retire el protector de la aguja hacia arriba y deséchelo
 - **TENGA CUIDADO** con la aguja.

Inyección



- 7.
- Ahora coja la jeringa entre el dedo índice y el dedo medio mirando hacia arriba
 - Coloque el pulgar sobre el émbolo
 - Empuje ligeramente el émbolo hacia arriba hasta que aparezca una diminuta gota en la punta de la jeringa.



- 8.
- Pellizque un pliegue de la piel con el dedo índice y el pulgar
 - Inserte toda la aguja con un ángulo de 90 grados en el pliegue de la piel
 - Presione **CON CUIDADO** el émbolo hasta que no pueda avanzar más y mantenga el émbolo abajo
 - **CUENTE HASTA CINCO** para asegurar la inyección de toda la solución.



- 9.
- Retire el pulgar del émbolo
 - La aguja se retirará automáticamente en el interior de la jeringa, donde quedará encerrada permanentemente.