Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0645

BUENOS AIRES, 28 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007520-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0645

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ELONVA y nombre/s genérico/s CORIFOLITROPINA ALFA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo

deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-007520-10-3

DISPOSICIÓN Nº: 0645

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0645

Nombre comercial: ELONVA

Nombre/s genérico/s: CORIFOLITROPINA ALFA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: HOLANDA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: N.V. Organon y Organon (Ireland) Ltd.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Kloosterstraat 6 (5349) AB, Oss, Países Bajos y Drynam Road, Swords, Co. Dublín, Irlanda.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EZPELETA 1277/79 MARTINEZ, PDO. DE SAN ISIDRO, PCIA. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: ELONVA 100 MCG/0,5 ML.

Clasificación ATC: G03GA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN

COMBINACIÓN CON UN ANTAGONISTA GnRH PARA EL DESARRROLLO DE FOLÍCULOS MÚLTIPLES EN MUJERES QUE PARTICIPAN EN UN PROGRAMA DE TECNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Concentración/es: 100 MCG /0.5 ML de CORIFOLITROPINA ALFA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CORIFOLITROPINA ALFA 100 MCG /0.5 ML.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=7, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH=7, POLISORBATO 20 0,10 MG, AGUA 0,5 C.S.P. ML, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 3.68 MG, L-METIONINA 0,25 MG, SACAROSA 35 MG.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CELULAS DE OVARIO DE HAMSTER CHINO MEDIANTE TECNOLOGÍA DE DNA RECOMBINANTE

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Presentación: POR 1 JERINGA DE VIDRIO PRELLENADA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 JERINGA DE VIDRIO PRELLENADA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: ELONVA 150 MCG/ 0,5 ML.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0645

Clasificación ATC: G03GA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN COMBINACIÓN CON UN ANTAGONISTA DE LA GnRH PARA EL DESARRROLLO DE FOLÍCULOS MÚLTIPLES EN MUJERES QUE PARTICIPAN EN UN PROGRAMA DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Concentración/es: 150 MCG/ 0,5 ML de CORIFOLITROPINA ALFA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CORIFOLITROPINA ALFA 150 MCG/ 0,5 ML.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. Ph=7, SACAROSA 35 MG, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH=7, AGUA 0,50 ML, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 3,68 MG, L-METIONINA 0,25 MG.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CÉLULAS DE OVARIO DE HAMSTER CHINO MEDIANTE TECNOLOGÍA DE DNA RECOMBINANTE.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA VIDRIO PRELLENADA.

Presentación: POR 1 JERINGA DE VIDRIO PRELLENADA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 JERINGA DE VIDRIO PRELLENADA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 0645

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0645

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007520-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0645, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ELONVA

Nombre/s genérico/s: CORIFOLITROPINA ALFA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: HOLANDA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: N.V. Organon y Organon (Ireland) Ltd.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Kloosterstraat 6 (5349) AB, Oss, Países Bajos y Drynam Road, Swords, Co. Dublín, Irlanda.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EZPELETA 1277/79 MARTINEZ, PDO. DE SAN ISIDRO, PCIA. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: ELONVA 100 MCG/0,5 ML.

Clasificación ATC: G03GA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN COMBINACIÓN CON UN ANTAGONISTA GnRH PARA EL DESARRROLLO DE FOLÍCULOS MÚLTIPLES EN MUJERES QUE PARTICIPAN EN UN PROGRAMA DE TECNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Concentración/es: 100 MCG/0,5 ML de CORIFOLITROPINA ALFA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CORIFOLITROPINA ALFA 100 MCG/0,5 ML.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=7, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH=7, POLISORBATO 20 0,10 MG, AGUA 0,5 C.S.P. ML, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 3.68 MG, L-METIONINA 0,25 MG, SACAROSA 35 MG.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CELULAS DE OVARIO DE HAMSTER CHINO MEDIANTE TECNOLOGÍA DE DNA RECOMBINANTE

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Presentación: POR 1 JERINGA DE VIDRIO PRELLENADA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 JERINGA DE VIDRIO PRELLENADA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: ELONVA 150 MCG/ 0,5 ML.

Clasificación ATC: G03GA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN COMBINACIÓN CON UN ANTAGONISTA DE LA GnRH PARA EL DESARRROLLO DE FOLÍCULOS MÚLTIPLES EN MUJERES QUE PARTICIPAN EN UN PROGRAMA DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Concentración/es: 150 MCG/ 0,5 ML de CORIFOLITROPINA ALFA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CORIFOLITROPINA ALFA 150 MCG/ 0,5 ML.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. Ph=7, SACAROSA 35 MG, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH=7, AGUA 0,50 ML, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 3,68 MG, L-METIONINA 0,25 MG.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CÉLULAS DE OVARIO DE HAMSTER CHINO MEDIANTE TECNOLOGÍA DE DNA RECOMBINANTE.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA VIDRIO PRELLENADA.

Presentación: POR 1 JERINGA DE VIDRIO PRELLENADA.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: POR 1 JERINGA DE VIDRIO PRELLENADA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I.C. el Certificado Nº 56068, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 28 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0645

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0645

A.N.M.A.T. FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

ELONVA® 100 mcg/0,5 mL
CORIFOLITROPINA ALFA
Solución Inyectable
(Para administración por vía subcutánea)

Industria Holandesa — Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada jeringa prellenada de **ELONVA® 100 mcg/0,5 mL** contiene:

CORIFOLITROPINA ALFA	100,00 mcg
Citrato de sodio dihidratado	3,68 mg
Sacarosa	35,0 mg
Polisorbato 20	0,10 mg
L-Metionina	0,25 mg
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)	c.s.p. pH 7,0
Ácido Clorhídrico (para ajuste del pH)	c.s.p. pH 7,0
Agua para inyectables	c.s.p. 0,50 mL

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.

Estéril
Para usar una única vez

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 1 jeringa prellenada de 100 mcg/0,5 ml

Lote N°: ..... Vencimiento: .....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.....

Elaborado por NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, Holanda.

Importado y comercializado por Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia de Bs As
Director Técnico: Dr. Ángel Mauro Sacramone, Farmacéutico
Tel. (011) 4 789-7500

® Marca Registrada

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR MACASADO
APODERADO

0645

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

ELONVA® 150 mcg/0,5 mL
CORIFOLITROPINA ALFA
Solución Inyectable
(Para administración por vía subcutánea)

Industria Holandesa — Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada jeringa prellenada de **ELONVA® 150 mcg/0,5 ml** contiene:

CORIFOLITROPINA ALFA	150,00 mcg
Citrato de sodio dihidratado	3,68 mg
Sacarosa	35,0 mg
Polisorbato 20	0,10 mg
L-Metionina	0,25 mg
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)	c.s.p. pH 7,0
Ácido Clorhídrico (para ajuste del pH)	c.s.p. pH 7,0
Agua para inyectables	c.s.p. 0,50 mL

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.

Estéril
Para usar una única vez

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 1 jeringa prellenada de 150 mcg/0,5 mL

Lote N°: ..... Vencimiento: .....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.....

Elaborado por NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, Holanda.

Importado y comercializado por Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia de Bs As
Director Técnico: Dr. Ángel Mauro Sacramone, Farmacéutico
Tel. (011) 4 789-7500
® Marca Registrada

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

ELONVA® 100 mcg/0,5 mL
ELONVA® 150 mcg/0,5 mL
CORIFOLITROPINA ALFA

Solución Inyectable

(Para administración por vía subcutánea)

Industria Holandesa — Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada jeringa prellenada de **ELONVA® 100 mcg/0,5 mL** contiene:

CORIFOLITROPINA ALFA	100,00 mcg
Citrato de sodio dihidratado	3,68 mg
Sacarosa	35,0 mg
Polisorbato 20	0,10 mg
L-Metionina	0,25 mg
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)	c.s.p. pH 7,0
Ácido Clorhídrico (para ajuste del pH)	c.s.p. pH 7,0
Agua para inyectables	c.s.p. 0,50 mL

Cada jeringa prellenada de **ELONVA® 150 mcg/0,5 mL** contiene:

CORIFOLITROPINA ALFA	150,00 mcg
Citrato de sodio dihidratado	3,68 mg
Sacarosa	35,0 mg
Polisorbato 20	0,10 mg
L-Metionina	0,25 mg
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)	c.s.p. pH 7,0
Ácido Clorhídrico (para ajuste del pH)	c.s.p. pH 7,0
Agua para inyectables	c.s.p. 0,50 mL

ORGANON ARGENTINA S.A.O.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Estimulante folicular sostenido.
Código ATC: G03GA09
Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.

INDICACIONES:

ELONVA® está indicado en la Estimulación Ovárica Controlada (EOC), para el desarrollo de múltiples folículos y del embarazo en mujeres que participan en un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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 ≤ 60 kg		Estudio B Peso corporal > 60 kg	
	100 microgramos ELONVA® (N=268)	150 UI FSH rec (N=128)	150 microgramos ELONVA® (N=756)	200 UI FSH rec (N=750)
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]	

ORGANON ARGENTINA S.A.C.I. Y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

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%.

FARMACOCINÉTICA:

La corifolitropina alfa tiene una vida media de eliminación de 69 horas (59 – 79 horas). 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.

Después de una sola inyección subcutánea de ELONVA® se alcanzan concentraciones séricas máximas de corifolitropina alfa al cabo de 44 horas (34 – 57 horas[1]). 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 L[1]) y 0,13 L/h (0,10 – 0,18 L/h[1]), 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.

[1] Intervalo previsto para el 90% de sujetos.

ORGANON ARGENTINA S.A.C.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

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.

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).

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) deberá comenzar preferentemente el día 5 de la estimulación 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 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

CONTRAINDICACIONES:

- Tumores de ovario, mama, útero, glándula hipofisaria o hipotálamo.
- Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida/diagnosticada.
- Insuficiencia ovárica primaria.
- Quistes ováricos o agrandamiento de los ovarios, no relacionados con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).
- Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo.

ORGANON ARGENTINA S.A.C.I. y C
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 112 MESA DE ENTRADAS

- Malformaciones de los órganos reproductores incompatibles con el embarazo.
- Embarazo o lactancia.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- 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 Posología y Administración).
- 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 utilizado con cuidado cuando se lo combina con un agonista de la GnRH (ver también Posología y Administración).
- 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®.
- 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.

ORGANON ARGENTINA S.A.I.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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 folicular y/o una determinación de los niveles séricos de estradiol antes del tratamiento y a intervalos regulares durante 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

ORGANON ARGENTINA S.A.I.C. y F.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

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 anormalidades 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.
- 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/m^2) 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.

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.

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 observaron indicios de teratogenicidad relacionada con el fármaco.

ORGANON ARGENTINA S.A.I.C.F.I.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 615 MESA DE ENTRADAS

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.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas al fármaco informadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con ELONVA® en los estudios clínicos son SHO, dolor y malestar pélvico, 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	Frecuente (≥1%, <10%)	Cefalea
	Poco frecuente (≥0,1%, <1%)	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente (≥1%, < 10%)	Náuseas
	Poco frecuente (≥ 0,1%, <1%)	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento y distensión abdominal
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	Frecuente (≥1%, <10%)	SHO, dolor y malestar pélvico, síntomas mamarios
	Poco frecuente (≥0,1%, <1%)	Torsión ovárica
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente (≥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.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o

ORGANON ARGENTINA S.A.U.I. y C.
Dr. HECTOR N. CASADO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 116 MESA DE ENTRADAS

comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN:
ELONVA® 100 mcg/0,5 ml: Envase conteniendo una jeringa prellenada
ELONVA® 150 mcg/0,5 ml: Envase conteniendo una jeringa prellenada.

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.....

Elaborado por NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, Holanda.

Importado y comercializado por Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia de Bs As
Director Técnico: Dr. Ángel Mauro Sacramone, Farmacéutico
Tel. (011) 4 789-7500

Fecha de última revisión: Nov.2008

Versión: RA 255002 OS S1 (ref. 1.0)

® Marca Registrada

Última Revisión ANMAT: .....

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO