



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-4518-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 8 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-1110-1565-17-0

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1565-17-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada ELONVA / CORIFOLITROPINA ALFA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 56.068.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 355 a 357 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízanse a la firma MSD ARGENTINA S.R.L. los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada ELONVA / CORIFOLITROPINA ALFA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 56.068.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de rotulo, prospectos e información para el paciente para 100 mcg/ 0.5 ml y para 150 mcg/ 0.5 ml que consta en el Anexo IF-2018-13267192-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-1565-17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.08 09:26:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledo
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117604
Date: 2018.05.08 09:26:23 -03'00'

ORIGINAL



962

PROYECTO DE RÓTULO

Elonva® 100 mcg/0.5ml
Corifolitropina alfa
Solución inyectable - Vía subcutánea

Industria Alemana

Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada jeringa prellenada contiene:

Corifolitropina alfa 100,00 mcg

Excipientes: Citrato de sodio dihidratado; Sacarosa; Polisorbato 20; L-Metionina; Hidróxido de sodio (para ajuste del pH); Ácido clorhídrico (para ajuste del pH); Agua para inyectables c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar en 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.

Producto estéril. Para usar una única vez

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

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

Lote N° Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.068

Fabricado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG. Schutzenstrasse 87 y 99-101, D88212 Ravensburg, Alemania

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.
Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.


José Nerone
ApoDERADO
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
DIRECCIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-13267192-APN-DE-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



263

PROYECTO DE RÓTULO

Elonva® 150 mcg/0.5ml
Corifolitropina alfa
Solución inyectable - Vía subcutánea

Industria Alemana

Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada jeringa prellenada contiene:

Corifolitropina alfa 150,00 mcg

Excipientes: Citrato de sodio dihidratado; Sacarosa; Polisorbato 20; L-Metionina; Hidróxido de sodio (para ajuste del pH); Ácido clorhídrico (para ajuste del pH); Agua para inyectables c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar en 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.

Producto estéril. Para usar una única vez

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

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

Lote N°..... Vencimiento:.....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.068

Fabricado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG. Schutzenstrasse 87 y 99-101, D88212 Ravensburg, Alemania

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


IF-2018-13267-192-APN-DECBR#ANMAT
Alejandro Balboa
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



264

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ELONVA®

Corifolitropina alfa 100 mcg/0,5 mL - 150 mcg/0,5 mL

Solución inyectable - Para administración subcutánea

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

*corifolitropina alfa es una glicoproteína producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología del DNA recombinante.

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente e incolora.

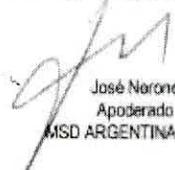
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: G03GA09

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

ELONVA® está indicado en la Estimulación Ovárica Controlada (EOC), en combinación de antagonistas de la GnRH (Hormona Liberadora de Gonadotropinas) para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que participan en un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA).


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



265

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS:

Mecanismo de acción

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.

Eficacia clínica y seguridad

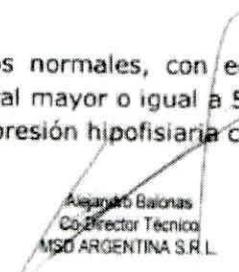
En tres ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, el tratamiento con una única inyección subcutánea de Elonva, 100 microgramos (estudio ENSURE) o 150 microgramos (estudio ENGAGE y estudio PURSUE), durante los primeros siete días de estimulación ovárica controlada, se comparó con el tratamiento con una dosis diaria de 150, 200, ó 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 TRA. 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 TRA. Las variables coprincipales 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


José Nérone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

antagonista de la GnRH en el marco de un programa de TRA. 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 ó 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.


 José Neroni
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

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 N=756	FSH(rec) 200 UI N=750	Diferencia [IC 95%]	Elonva 150 µg N=694	FSH(rec) 300 UI N=696	Diferencia [IC 95%]
Tasa de embarazo	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3; 1,4]
Tasa de embarazo en	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1; 2,3]
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 la eficacia del estudio PURSUE fue la tasa de embarazo clínico definida 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.

* 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) (TEC) en los estudios ENGAGE y PURSUE

El estudio de seguimiento de TEC 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 TEC para el estudio ENGAGE fue de 1,7 en ambos grupos de tratamiento.

El estudio de seguimiento de TEC 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 TEC 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.


 José Neroni
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.


 Alejandro Balones
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

El número máximo de ciclos de TEC fue de 5 ciclos y de 4 ciclos para los estudios de seguimiento de TEC de ENGAGE y de PURSUE, respectivamente. Los resultados de embarazo de los dos primeros ciclos de TEC 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 TEC en los estudios ENGAGE y PURSUE
Población ITT (intención de tratar)

	Ciclos de TEC en el estudio ENGAGE (18-36 años de edad) (peso corporal mayor de 60 kg y menor o igual a 90 kg)						Ciclos de TEC en el estudio PURSUE (35-42 años de edad) (peso corporal mayor o igual a 50 kg)					
	Elonva 150 µg			FSH(rec) 200 IU			Elonva 150 µg			FSH(rec) 300 IU		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Ciclo TEC 1^a												
Embarazo 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 TEC 2^a												
Embarazo en curso	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Nacidos	-	-	-	-	-	-	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.

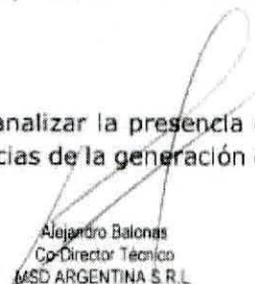
Malformaciones congénitas notificadas en bebés nacidos después de un ciclo de transferencia de embriones congelados (descongelados) (TEC)

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


 José Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



269

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 (HHO). 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.

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 TRA (ver "Posología y modo de administración").

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).

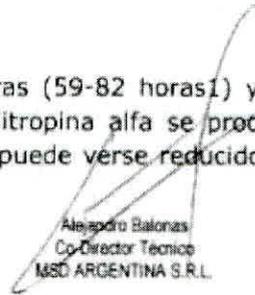
Distribución

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


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balones
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



pacientes con insuficiencia renal (ver "Posología y modo de administración" y "Precauciones y Advertencias").

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 insuficiencia hepática, no es probable que la insuficiencia hepática afecte al perfil farmacocinético de corifolitropina alfa.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios de toxicología reproductiva en la rata y el conejo 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.

¹Intervalo previsto para el 90 % de sujetos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con ELONVA® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

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 cuya edad sea de hasta 36 años inclusive.

- Se recomienda una dosis única de 150 microgramos en mujeres:

- cuyo peso sea mayor de 60 kilogramos, con independencia de cual 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.


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



271

		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 también las secciones "Indicaciones", "Precauciones y Advertencias" y "Propiedades farmacocinéticas").

Estimulación – Día 1:

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

Estimulación – Día 5 o 6:

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) deberá comenzar el día 5 o 6 de la estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento. La determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol también puede ser útil. El antagonista de la GnRH es usado para prevenir la aparición de incrementos prematuros de la Hormona Luteinizante (LH).

Estimulación – Día 8:

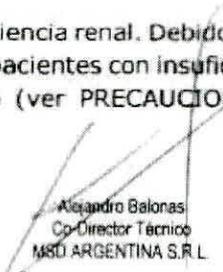
Siete días después de la inyección de ELONVA® en la Estimulación – Día 1, el día 8 de la estimulación, el tratamiento puede continuar con inyecciones diarias de FSH (rec) hasta cumplir con los criterios para inducir la maduración final de los ovocitos (3 folículos \geq 17 mm). La dosis diaria de FSH (rec) puede depender de la respuesta ovárica. En las pacientes con respuesta normal se recomienda una dosis diaria de 150 UI de FSH (rec). La administración de FSH (rec) puede ser omitida el día de la administración de la Gonadotropina Coriónica humana (hCG), dependiendo de la respuesta ovárica. En general, el desarrollo folicular adecuado se alcanza, en promedio, alrededor del noveno día de tratamiento (rango de 6 a 18 días).

Tan pronto como se observe la existencia de tres folículos \geq 17 mm, se administrará una única inyección de 5000 hasta 10000 UI hCG el mismo día o el día posterior para inducir la maduración final de los ovocitos. En caso de respuesta ovárica excesiva, ver las recomendaciones dadas en PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS para minimizar el riesgo de desarrollo de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la tasa de eliminación de la corifolitropina alfa puede verse reducida en pacientes con insuficiencia renal, el uso de ELONVA® en estas mujeres no está recomendado (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).


José Narone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



272

Insuficiencia hepática: Aunque no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la eliminación de la corifolitropina.

Población pediátrica:

El uso de ELONVA® en la población pediátrica no es relevante para las indicaciones aprobadas.

Forma de administración:

La inyección subcutánea de ELONVA® puede ser administrada por la propia mujer o su pareja, provista de las instrucciones adecuadas dadas por el médico. La autoadministración de ELONVA® debe ser realizada por mujeres que estén bien motivadas, adecuadamente entrenadas y con acceso a consejo médico.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Tumores de ovario, mama, útero, glándula hipofisaria o hipotálamo.
- Hemorragia vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida/diagnosticada.
- Insuficiencia ovárica primaria.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios.
- Historia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).
- Ciclo previo de Estimulación Ovárica Controlada (EOC) con resultado de más de 30 folículos ≥ 11 mm medidos por ecografía.
- Un recuento basal de folículos antrales > 20 .
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.
- Malformaciones de los órganos reproductores incompatibles con el embarazo.
- Síndrome ovárico poliquístico

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Evaluación de infertilidad antes de comenzar el tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento debe valorarse adecuadamente la infertilidad de la pareja. En particular, debe evaluarse si la mujer padece hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, proporcionándole un tratamiento específico adecuado. Las condiciones médicas que contraindiquen el embarazo también deben ser evaluadas antes de comenzar el tratamiento con Elonva.

Dosificación durante el ciclo de estimulación

ELONVA® sólo debe ser administrado en una sola inyección subcutánea. No se deberán administrar inyecciones adicionales de ELONVA® dentro del mismo ciclo de tratamiento (ver también Posología y Administración).

Luego de la administración de ELONVA®, no se deberá administrar FSH (rec) antes de la Estimulación - Día 8 (ver también Posología y Administración).


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
CS-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



273

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave puede verse reducida la tasa de excreción de corifolitropina alfa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ELONVA® en estas mujeres.

No se recomienda en un protocolo con un agonista de GnRH

Los datos sobre el uso de ELONVA® combinado 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 Posología y Administración).

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

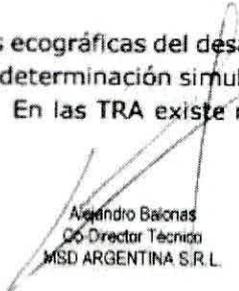
El SHO es un evento médico diferente del agrandamiento ovárico no complicado. Los signos y síntomas clínicos del SHO leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento de leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. El SHO severo puede poner en peligro la vida. Los signos y síntomas clínicos del SHO severo son quistes ováricos grandes, 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. También se han reportado anomalías transitorias en las pruebas de función hepática que sugieran una disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia de hígado asociados con SHO.

El SHO puede ser causado 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 tardío ocurre después de más de 10 días de la administración de hCG, como consecuencia de los cambios hormonales con el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar SHO, las pacientes deberán ser monitoreadas durante por lo menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos a una respuesta ovárica elevada, pueden ser especialmente propensas al desarrollo de SHO durante o después del tratamiento con Elonva. En las mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para quienes los factores de riesgo son parcialmente conocidos, se recomienda un monitoreo cuidadoso por signos y síntomas de SHO.

Para reducir el riesgo de SHO se deben realizar evaluaciones ecográficas del desarrollo folicular y a intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol también puede ser útil. En las TRA existe mayor


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



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 reducir el riesgo de SHO:

- suspender la estimulación adicional con una gonadotropina durante 3 días como máximo (*coasting*);
- suspender la hCG y cancelar el ciclo de tratamiento.
- 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);
- Cancelar la transferencia embrionaria y criopreservar los embriones
- evitar la administración de hCG para apoyo de la fase lútea.

El cumplimiento terapéutico de la dosis recomendada de Elonva y del ciclo de tratamiento y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica son importantes para reducir el riesgo de SHO. Si se desarrolla SHO, se debe implementar y seguir los cuidados estándar para el manejo de SHO.

Torsión ovárica

Se ha reportado torsión ovárica luego del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva. Esto puede estar relacionado con otras condiciones, tales como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, historial de torsión ovárica y quistes ováricos previos o actuales. El daño en el ovario debido a la reducción del flujo sanguíneo puede limitarse por el diagnóstico temprano y la inmediata detorsión.

Embarazo y nacimiento múltiple

Se han informado embarazos y nacimientos múltiples para todos los tratamientos con gonadotropina, incluyendo Elonva. Se deberá informar a la mujer y a su pareja los riesgos potenciales para la madre (complicaciones del embarazo y del parto) y para el recién nacido (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En mujeres sometidas a procedimientos de TRA, el riesgo de embarazo múltiple está principalmente relacionado a la cantidad de embriones transferidos.

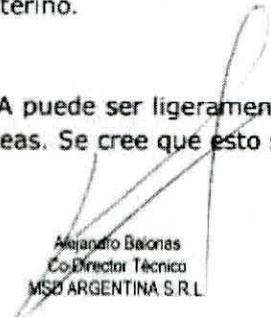
Embarazo ectópico

Las mujeres infértiles sometidas a TRA tienen una mayor incidencia de embarazos ectópicos. Es importante la confirmación ecográfica temprana de que un embarazo es intrauterino, y excluir la posibilidad de un embarazo extrauterino.

Malformaciones congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente mayor que la observada después de concepciones espontáneas. Se cree que esto se


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



975

debe a diferencias en las características de los progenitores (por ej., edad de la madre, características del semen) y la mayor incidencia de embarazos múltiples.

Neoplasias ováricas y de otros órganos reproductivos

Se han notificado neoplasias ováricas y de otros órganos reproductores, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas 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 estériles.

Complicaciones vasculares

Se han reportado eventos tromboembólicos a continuación de tratamientos con gonadotropinas, incluyendo Elonva, tanto en asociación como independientes de SHO. La trombosis intravascular, la que puede originarse en vasos arteriales o venosos, puede resultar en una reducción del flujo sanguíneo a órganos vitales o extremidades. En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para trombosis, como por ejemplo antecedentes personales o familiares, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más este riesgo. En estas mujeres es necesario considerar los beneficios de la administración de gonadotropinas, incluyendo Elonva, 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.

En una prueba de embarazo de beta-hCG, Elonva puede dar como resultado un falso positivo si la prueba se realiza durante la fase de estimulación ovárica del ciclo de TRA. 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

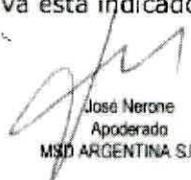
En el caso de exposición accidental durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir consecuencias adversas en el embarazo. En los estudios en animales se observó toxicidad reproductiva. (Ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

Lactancia

El uso de ELONVA® durante la lactancia no está indicado.

Fertilidad

Elonva está indicado para su uso en la infertilidad (Ver Indicaciones Terapéuticas).


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



976

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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al fármaco informadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con ELONVA® en los estudios clínicos (N=2397) son molestias pélvicas, SHO (4,3%, ver también PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS), cefalea (4,0%), dolor pélvico (2,9%), náuseas (2,3%), fatiga (1,5%) y dolor mamario a la palpación (1,3%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla siguiente muestra las principales reacciones adversas al fármaco en mujeres tratadas con ELONVA® en los estudios clínicos y durante la vigilancia posterior a la comercialización, según el sistema orgánico y la 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.


José Narón
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



977

Sistema corporal	Frecuencia	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad, tanto locales como generalizadas, incluyendo erupción*
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Cambios del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Poco frecuente	Cefalea Mareos
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Acaloramiento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente Poco frecuente	Náuseas Distensión abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor de espalda
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Poco frecuente	Aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	Frecuente Poco frecuente	SHO, dolor, malestar pélvico y dolor mamario a la palpación Torsión ovárica, dolor anexial uterino, ovulación prematura, dolor de mama
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente Poco frecuentes	Fatiga Hematoma en el sitio de inyección, dolor en la zona de inyección, irritabilidad
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Alaninaaminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Dolor asociado al procedimiento terapéutico

*Reacciones adversas identificadas mediante la vigilancia posterior a la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

En casos raros, se ha asociado la aparición de tromboembolismo con la terapia de Elonva, lo que también se ha observado durante el tratamiento con otras gonadotropinas.

José Nerón
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



278

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 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS para consultar medidas de prevención y tratamiento del SHO).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Opcionalmente otros centros de toxicología.

PRESENTACIÓN:

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

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

Elonva se presenta en jeringas precargadas con cierre en rosca de ajuste hermético de 1 ml (vidrio hidrolítico tipo I), cerradas con un émbolo de elastómero de bromobutilo y una cápsula de cierre.

La jeringa está equipada con un sistema de seguridad automático para evitar pinchazos con la aguja después de su uso y está acondicionada con una aguja para inyección estéril. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución inyectable.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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 periodo total de no más de 1 mes. No congelar. Mantener la jeringa en el envase secundario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.068

Fabricado por: **Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG**. Schutzenstrasse 87 y 99-101, D88212 Ravensburg, Alemania
INDUSTRIA ALEMANA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200.
www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

MK8962-ARG-2017-016261 (012017-062017)


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ORIGINAL



279

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ELONVA®

Corifolitropina alfa 100 mcg/0,5 mL - 150 mcg/0,5 mL

Solución inyectable – Para administración subcutánea

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Elonva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Elonva
3. Cómo usar Elonva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Elonva
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Elonva y para qué se utiliza

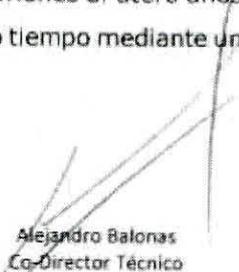
Elonva contiene el principio activo corifolitropina alfa y pertenece al grupo de medicamentos llamado hormonas gonadotróficas. Las hormonas gonadotróficas desempeñan un papel importante en la fertilidad y en la reproducción humana. Una de estas hormonas gonadotróficas es la hormona estimulante del folículo (FSH), que se necesita en las mujeres para el crecimiento y desarrollo de los folículos (pequeños sacos redondos en sus ovarios que contienen los óvulos).

Elonva se usa para ayudar a conseguir el embarazo en mujeres que están siguiendo tratamiento por infertilidad, tales como fecundación in vitro (FIV). La FIV incluye la extracción de óvulos del ovario, fecundación de los óvulos en el laboratorio y la transferencia de los embriones al útero unos días después. Elonva provoca el crecimiento y el desarrollo de varios folículos al mismo tiempo mediante una estimulación controlada de los ovarios.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Página 1 de 14


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IB-2018-15267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



280

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Elonva

No use Elonva:

- si es alérgico (hipersensible) a corifolitropina alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si presenta cáncer de ovario, mama, útero o cerebro (hipófisis o hipotálamo)
- si ha tenido recientemente sangrado vaginal inesperado, que no sea el sangrado menstrual, por causas que no han sido diagnosticadas
- si sus ovarios no funcionan por una enfermedad llamada insuficiencia ovárica primaria
- si tiene quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios
- si tiene síndrome de ovario poliquístico (SOP)
- si ha tenido síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). El SHO es un problema clínico grave que puede ocurrir cuando los ovarios se sobreestiman. Se explica con detalle más adelante en este prospecto.
- si ha recibido previamente un ciclo de tratamiento de estimulación de los ovarios controlada con resultado de un crecimiento de más de 30 folículos con un tamaño de 11 mm o mayor.
- si su recuento basal de folículos antrales (número de pequeños folículos presentes en sus ovarios al comienzo del ciclo menstrual) es superior a 20
- si presenta malformaciones de los órganos sexuales que hacen imposible un embarazo normal
- si tiene miomas en el útero que hacen imposible un embarazo normal

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Elonva.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

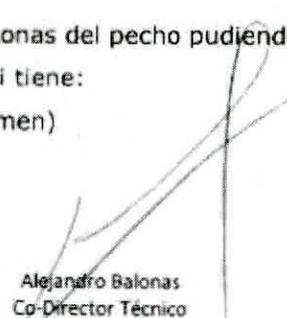
El tratamiento con hormonas gonadotróficas como Elonva puede provocar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Éste es una afección grave en la que los ovarios se sobreestiman y los folículos en crecimiento se hacen más grandes de lo normal. En casos raros, el SHO grave puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, es muy importante la supervisión estrecha de su médico. Para comprobar los efectos del tratamiento, su médico le hará ecografías de sus ovarios. Su médico también puede comprobar los niveles de hormonas en sangre. (Ver también la sección 4).

El SHO hace que se acumule líquido de repente en su estómago y en zonas del pecho pudiendo causar la formación de coágulos de sangre. Informe a su médico de inmediato si tiene:

- hinchazón abdominal intensa y dolor en el zona del estómago (abdomen)
- mareos (náuseas)
- vómitos


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF 2018-15267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



281

- aumento repentino de peso debido a la acumulación de líquido
- diarrea
- disminución del volumen de orina
- dificultad para respirar

Solamente debe usar Elonva una vez durante el mismo ciclo de tratamiento, si no la posibilidad de presentar SHO puede aumentar.

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, informe a su médico si ha tenido alguna vez el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Torsión ovárica

Torsión ovárica es el retorcimiento de un ovario. El retorcimiento del ovario podría provocar que se corte el flujo de sangre al ovario.

Antes de empezar a usar este medicamento, informe a su médico si:

- ha tenido alguna vez el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).
- está embarazada o cree que podría estarlo.
- le han operado alguna vez la zona del estómago (cirugía abdominal).
- ha tenido alguna vez una torsión de un ovario.
- tiene quistes o ha tenido quistes en su ovario u ovarios.

Coágulos de sangre (Trombosis)

El tratamiento con hormonas gonadotróficas como Elonva puede (como el embarazo) aumentar el riesgo de presentar coágulos de sangre (trombosis). La trombosis es la formación de un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo.

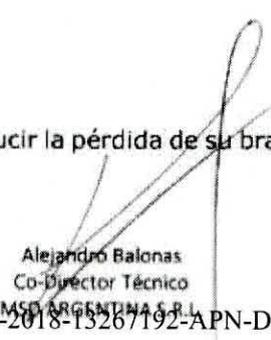
Los coágulos de sangre pueden producir enfermedades graves, como:

- obstrucción en sus pulmones (embolia pulmonar)
- ictus
- ataque al corazón
- problemas de los vasos sanguíneos (tromboflebitis)
- falta de flujo de sangre (trombosis venosa profunda), que puede producir la pérdida de su brazo o pierna.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Página 3 de 14


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF:2018-15267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



982

Comente esto con su médico, antes de iniciar el tratamiento, especialmente si:

- ya sabe que tiene un riesgo aumentado de trombosis
- usted o alguno de sus familiares directos ha tenido alguna vez trombosis
- tiene un sobrepeso importante.

Parto múltiple o defectos de nacimiento

Existe un aumento de la posibilidad de tener gemelos o incluso más de dos bebés, incluso cuando se transfiere un solo embrión en el útero. Los embarazos múltiples suponen un aumento del riesgo para la salud tanto de la madre como de sus bebés. Los embarazos múltiples y las características específicas de las parejas con problemas de fertilidad (por ejemplo, la edad de la mujer, ciertos problemas del semen, antecedentes genéticos de ambos padres) pueden estar asociados con un aumento de la probabilidad de defectos de nacimiento.

Complicaciones en el embarazo

Si el tratamiento con Elonva tiene como resultado el embarazo, existe una mayor probabilidad de embarazo fuera del útero (un embarazo ectópico). Por lo tanto, su médico debe hacerle una ecografía al principio para excluir la posibilidad de embarazo fuera del útero.

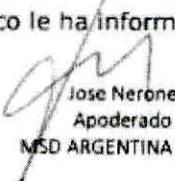
Tumores de ovario y otros tumores del sistema reproductor

Se han comunicado casos de tumores de ovario y otros tumores del sistema reproductor en mujeres que han seguido un tratamiento de infertilidad. No se sabe si el tratamiento con medicamentos para la fertilidad aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

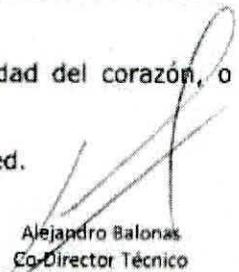
Otras enfermedades

Además, antes de empezar a usar este medicamento, informe a su médico si:

- tiene una enfermedad de los riñones.
- no tiene controlada la glándula pituitaria o tiene problemas hipotálamicos.
- tiene poco activa la glándula tiroides (hipotiroidismo).
- las glándulas suprarrenales no le funcionan adecuadamente (insuficiencia suprarrenal).
- tiene niveles altos de prolactina en la sangre (hiperprolactinemia).
- tiene cualquier otra enfermedad (por ejemplo, diabetes, enfermedad del corazón, o cualquier otra enfermedad de larga duración).
- su médico le ha informado que el embarazo sería peligroso para usted.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
IE 2018-13267492-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Uso de Elonva con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si se hace una prueba de embarazo durante su tratamiento de infertilidad con Elonva, la prueba puede indicar erróneamente que está embarazada. Su médico le aconsejará en qué momento puede empezar a realizar las pruebas de embarazo. En caso de una prueba de embarazo positiva, informe a su médico.

Embarazo y lactancia

No debe utilizar Elonva si ya está embarazada, o cree que podría estar embarazada o si está en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Elonva puede causar mareo. Si se encuentra mareado no debe conducir o usar máquinas.

Elonva contiene sodio

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

3. Cómo usar Elonva

Siga exactamente las instrucciones de administración de Elonva indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Elonva se usa en mujeres que están siguiendo un tratamiento para la infertilidad como la fecundación in vitro (FIV). Durante este tratamiento, Elonva se usa en combinación con un medicamento (llamado antagonista de la GnRH) para evitar que su ovario libere un óvulo demasiado pronto. El tratamiento con el antagonista de la GnRH generalmente se inicia de 5 a 6 días después de la inyección de Elonva.

No es recomendable el uso de Elonva en combinación con un agonista de la GnRH (otro medicamento para evitar que su ovario libere un óvulo demasiado pronto).

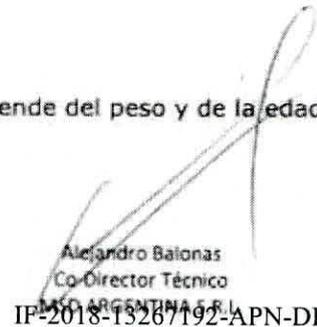
Dosis

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Página 5 de 14


Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IP-2018-15267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



284

- Se recomienda una dosis única de 100 microgramos en mujeres cuyo peso sea menor o igual a 60 kilogramos y cuya edad sea de hasta 36 años inclusive.
- Se recomienda una dosis única de 150 microgramos en mujeres:
 - cuyo peso sea mayor de 60 kilogramos, con independencia de cual 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

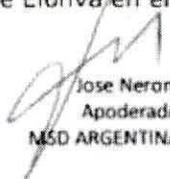
Durante los primeros siete días después de la inyección de Elonva, no debe usar Hormona Estimulante del Folículo (recombinante) (FSH(rec)). Siete días después de la inyección de Elonva, su médico puede decidir continuar el ciclo de estimulación con otra hormona gonadotrófica, como la FSH (rec).

Éste se puede continuar durante unos días hasta que haya suficientes folículos de un tamaño adecuado. Esto lo puede comprobar mediante una ecografía. Entonces se interrumpe el tratamiento con FSH (rec) y los óvulos maduran mediante la administración de hCG (Gonadotropina Coriónica humana). Los óvulos se extraen del ovario 34-36 horas después.

Cómo se administra Elonva

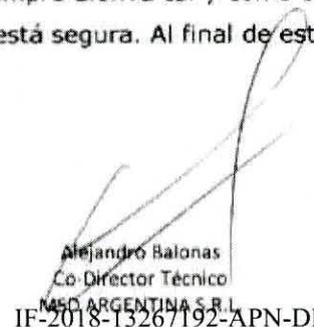
El tratamiento con Elonva debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad. Elonva debe inyectarse debajo de la piel (por vía subcutánea) en un pliegue de la piel (pellizcándose con su pulgar y el dedo índice), preferiblemente justo debajo del ombligo. Le puede administrar la inyección un profesional sanitario (por ejemplo una enfermera), su pareja o usted misma, siempre que su médico le haya enseñado cuidadosamente. Use siempre Elonva tal y como su médico le haya indicado. Debe consultar con su médico o farmacéutico si no está segura. Al final de este prospecto figuran unas "instrucciones de uso" paso a paso.

No inyecte Elonva en el músculo.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Página 6 de 14


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-13267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



285

Elonva se presenta en jeringas precargadas que tienen un sistema de seguridad automático que ayuda a evitar pinchazos con la aguja después de su uso.

Si usa más Elonva o FSH (rec) del que debe

Si cree que ha usado más Elonva o FSH (rec) del que debe, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó usar Elonva

Si olvidó inyectarse Elonva el día que debería, informe a su médico inmediatamente. No inyecte Elonva sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Una posible complicación del tratamiento con hormonas gonadotróficas como Elonva es la sobreestimulación no deseada de los ovarios. La posibilidad de sufrir esta complicación se puede reducir mediante un control minucioso del número de folículos maduros. Su médico le hará ecografías de sus ovarios para controlar minuciosamente el número de folículos maduros. Su médico también puede verificar los niveles de hormonas en sangre. Los primeros síntomas de sobreestimulación ovárica se pueden notar como un dolor en el estómago (abdomen), mareos o diarrea. La sobreestimulación ovárica puede desencadenar una afección llamada síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que puede ser un problema clínico grave. En casos más graves puede provocar aumento del tamaño de los ovarios, acumulación de líquido en el abdomen y/o pecho (que puede causar aumento repentino de peso debido a la acumulación de líquido) o coágulos en los vasos sanguíneos.

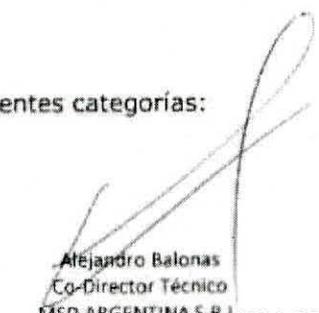
Informe a su médico inmediatamente si presenta dolor en el estómago (abdomen) o cualquier otro síntoma de hiperestimulación ovárica, incluso si se producen algunos días después de la administración de la inyección.

La posibilidad de padecer un efecto adverso se clasifica en las siguientes categorías:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres)


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**
Página 7 de 14


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-13267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



286

- Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)
- Dolor en la pelvis
- Mareos (náuseas)
- Dolor de cabeza
- Molestias en la pelvis
- Sensibilidad en las mamas
- Cansancio (fatiga)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 mujeres)

- Retorcimiento de un ovario (torsión ovárica)
- Aumento de las enzimas del hígado
- Aborto involuntario
- Dolor después de la recuperación de los ovocitos
- Dolor asociado a procedimiento terapéutico
- Liberación del óvulo demasiado pronto (ovulación prematura)
- Distensión del abdomen
- Vómitos
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dolor de espalda
- Dolor en las mamas
- Moretones o dolor en la zona de la inyección
- Irritabilidad
- Cambios de humor
- Mareos
- Sofocos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacciones alérgicas (reacciones de hipersensibilidad, tanto locales como generalizadas, incluyendo erupción en la piel).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Página 8 de 14


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-15267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



287

También han sido comunicados embarazos fuera del útero (un embarazo ectópico) y embarazos múltiples. Estos efectos adversos no se consideran relacionados con el uso de Elonva, sino con las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) o un embarazo posterior.

En casos raros, se han asociado con la terapia de Elonva, así como con otras gonadotropinas, coágulos de sangre (trombosis), que se forman dentro de un vaso sanguíneo, pudiéndose romper y viajar dentro del torrente sanguíneo para bloquear otro vaso sanguíneo (tromboembolismo).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Elonva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase después de "CAD" o "EXP" (fecha de vencimiento). La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservación por el farmacéutico

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservación por el paciente

Existen dos opciones:

1. Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
2. Conservar a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un periodo no superior a un mes.

Anote la fecha en la que ha empezado a conservar el medicamento fuera de la nevera, y úselo dentro de un mes a partir de esa fecha.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No use Elonva

- Si se ha conservado fuera de la nevera durante más de un mes.
- Si se ha conservado fuera de la nevera a una temperatura superior a 25°C.
- Si observa que la solución no es transparente.
- Si se da cuenta que la jeringa o la aguja están dañadas.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-15267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



228

Las jeringas vacías o sin utilizar no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Elonva

- El principio activo es corifolitropina alfa. Cada jeringa precargada de Elonva 100 microgramos contiene 100 microgramos en 0,5 mililitros (ml) de solución inyectable. Cada jeringa precargada de Elonva 150 microgramos contiene 150 microgramos en 0,5 mililitros (ml) de solución inyectable.

- Los demás componentes son: citrato de sodio, sacarosa, polisorbato 20, metionina y agua para preparaciones inyectables. El pH se puede haber ajustado con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Elonva es una solución inyectable acuosa, transparente e incolora en una jeringa precargada con un sistema de seguridad automático, que evita pinchazos con la aguja después de su uso. La jeringa se acondiciona con una aguja para inyección estéril. Cada jeringa contiene 0,5 ml de solución.

La jeringa precargada se presenta en un envase individual.

Elonva está disponible en dos dosis: 100 microgramos y 150 microgramos solución inyectable.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.068

Fabricado por: **Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG**. Schutzenstrasse 87 y 99-101, D88212

Ravensburg, Alemania

INDUSTRIA ALEMANA


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Página 10 de 14


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-13267192-APN-DECBR#ANMAT

página 27 de 31

ORIGINAL



289

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

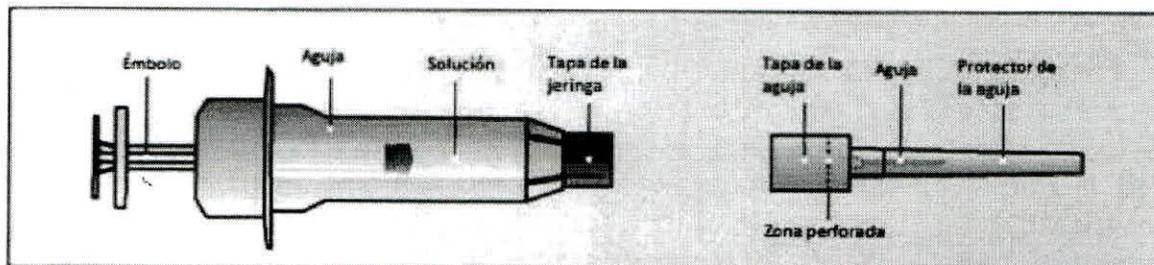
¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:...

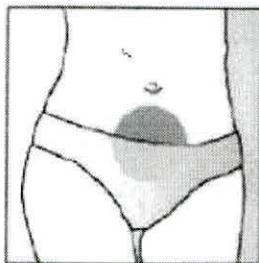
MK8962-ARG-2017-016261 (012017 - 062017)

Instrucciones de uso

Componentes de la jeringa con aguja de Elonva

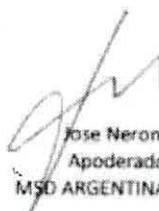


Preparando la inyección



1.

- Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas antes de usar Elonva.
- Limpie el sitio de inyección (la superficie justo debajo del ombligo) con un antiséptico (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 antiséptico se seque durante al menos un minuto antes de continuar.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Página 11 de 14

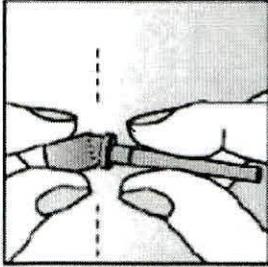

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF: 2018-13207192-APN-DECBR#ANMAT

página 28 de 31

ORIGINAL



290



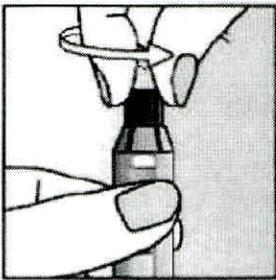
2.

- Mientras espera a que el antiséptico 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 tapa de la jeringa 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.



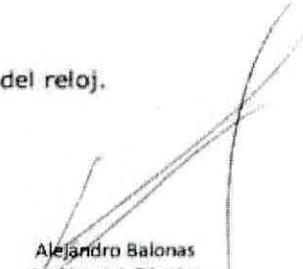
4.

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Página 12 de 14

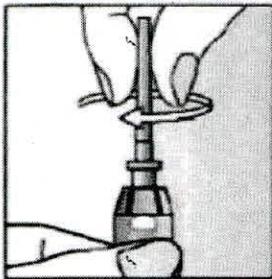

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-15267192-APN-DECBR#ANMAT

página 29 de 31

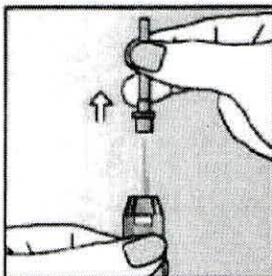
ORIGINAL



291

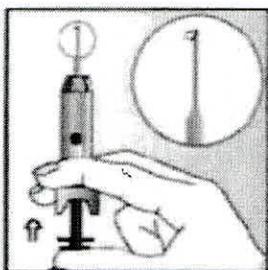


- 5.
- Mantenga la jeringa en posición vertical
 - Enrosque el protector de la aguja (que contiene la aguja) en la jeringa en el sentido de las agujas del reloj.



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

Inyección.



- 7.
- Ahora tome la jeringa entre el dedo índice y el dedo mayor 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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

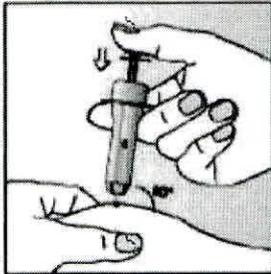
Página 13 de 14

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-13267192-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL

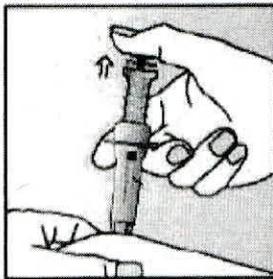


299



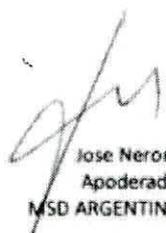
8.

- 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 CUIDADOSAMENTE el émbolo hasta que no pueda avanzar más y mantenga el émbolo abajo
- CUENTE HASTA CINCO para asegurar la inyección de toda la solución.



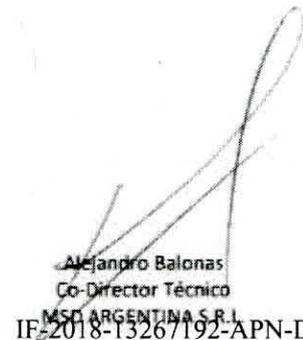
9.

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Página 14 de 14


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-13267192-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-13267192-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 27 de Marzo de 2018

Referencia: ELONVA Rot y Prosp

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.27 16:46:25 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.27 16:46:26 -03'00'