



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ELONVA®
alfacorifolitropina

APRESENTAÇÕES

Solução para injeção de

- 100 mcg em embalagem com 1 seringa preenchida e uma agulha separada.
- 150 mcg em embalagem com 1 seringa preenchida e uma agulha separada.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

ELONVA® 100 mcg solução para injeção:

Cada seringa preenchida contém 100 mcg de alfacorifolitropina em 0,5 mL de solução para injeção.

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, sacarose, polissorbato 20, metionina, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para injetáveis.

ELONVA® 150 mcg solução para injeção:

Cada seringa preenchida contém 150 mcg de alfacorifolitropina em 0,5 mL de solução para injeção.

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, sacarose, polissorbato 20, metionina, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Estimulação Ovariana Controlada (EOC) em associação com um antagonista de GnRH para o desenvolvimento de folículos múltiplos em mulheres participantes de programa de Tecnologia em Reprodução Assistida (TRA).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em três estudos clínicos randomizados e duplo cegos (ENSURE¹, ENGAGE² e PURSUE^{3,4}), o tratamento com injeção única subcutânea de ELONVA® 100 mcg (estudo ENSURE) ou 150 mcg (estudo ENGAGE e PURSUE) nos primeiros 7 dias de EOC foi comparado ao tratamento com dose diária de 150, 200 ou 300 UI de (rec)FSH, respectivamente. Supressão pituitária com um antagonista de GnRH (injeção de acetato de ganirelix na dose diária de 0,25 mg) foi usada em cada um dos três estudos clínicos.

No estudo ENSURE, 396 mulheres saudáveis com ovulação normal, entre 18 e 36 anos com peso corporal menor ou igual a 60 kg, foram tratadas durante um ciclo com ELONVA® 100 mcg e com supressão pituitária com um antagonista de GnRH como parte de um programa de TRA. O desfecho primário de eficácia foi o número de oócitos recuperados. A duração média total de estimulação foi de 9 dias para os dois grupos, indicando que dois dias de (rec)FSH foram necessários para completar a estimulação ovariana a partir do dia 8 de estimulação ((rec)FSH foi administrado no dia do hCG para este estudo).

No estudo ENGAGE, 1.506 mulheres saudáveis com ovulação normal, entre 18 e 36 anos e com peso acima de 60 kg ou menor ou igual a 90 kg, foram tratadas durante um ciclo com ELONVA® 150 mcg e com supressão pituitária com um antagonista de GnRH como parte de um programa de TRA. O desfecho co-primário de eficácia foi a taxa de gravidez em curso e número de oócitos recuperados. A duração média total de estimulação foi de 9 dias para os dois grupos, indicando que dois dias de (rec)FSH foram necessários para completar a estimulação ovariana a partir do dia 8 de estimulação ((rec)FSH foi administrado no dia do hCG para este estudo).

No estudo PURSUE, 1.390 mulheres saudáveis com ovulação normal, entre 35 e 42 anos e com peso corporal maior ou igual a 50 kg, foram tratadas durante um ciclo com ELONVA® 150 mcg e com supressão pituitária com um antagonista de GnRH como parte do programa TRA. O desfecho primário de eficácia foi a taxa de gravidez vital e o número de oócitos recuperados foi um desfecho secundário de eficácia. A duração média total de estimulação foi de 9 dias para os dois grupos, indicando que um dia de (rec)FSH foi necessário para completar a estimulação ovariana a partir do dia 8 de estimulação ((rec)FSH não foi administrado no dia do hCG para este estudo).

Número de oócitos recuperados

No três estudos, o tratamento com injeção única de ELONVA®, 100 ou 150 mcg, nos sete primeiros dias de EOC, resultou em um número elevado de oócitos recuperados comparados à dose diária de (rec)FSH. Porém, as diferenças estavam dentro da equivalência predefinida (ENGAGE e ENSURE) ou das margens de não-inferioridade (PURSUE). Veja a Tabela 1 a seguir.

Tabela 1: Número médio de oócitos recuperados dos estudos ENSURE, ENGAGE e PURSUE População com Intenção de Tratamento (ITT)

Parâmetro	ENSURE (18-36 anos) (peso corporal menor ou igual a 60 kg)		ENGAGE (18-36 anos) (peso corporal maior que 60 kg e menor ou igual a 90 kg)		PURSUE (35-42 anos) (peso corporal maior ou igual a 50 kg)	
	ELONVA® 100 µg	(rec)FSH 150 UI	ELONVA® 150 µg	(rec)FSH 200 UI	ELONVA® 150 µg	(rec)FSH 300 UI
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Número médio de oócitos	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Diferença [95% IC]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2;1,2]	

Gravidez de ciclos frescos dos estudos ENGAGE e PURSUE

No estudo ENGAGE, a não-inferioridade foi demonstrada pela taxa de gravidez em curso entre ELONVA® e (rec)FSH, sendo a taxa de gravidez em curso definida como a presença de, pelo menos, um feto com atividade cardíaca avaliado, pelo menos, na décima semana após a transferência embrionária.

No estudo PURSUE, a não-inferioridade foi demonstrada pela taxa de gravidez vital entre ELONVA® e (rec)FSH, sendo a taxa de gravidez vital definida como a porcentagem de mulheres com pelo menos um feto com atividade cardíaca avaliado na 5ª ou 6ª semana após a transferência embrionária.

Os resultados de gravidez de ciclos frescos dos estudos ENGAGE e PURSUE estão resumidos na Tabela 2 a seguir.

**Tabela 2: Resultados de gravidez dos ciclos frescos dos estudos ENGAGE e PURSUE
População com Intenção de Tratamento (ITT)**

Parâmetro	Ciclos frescos do ENGAGE [†] (18-36 anos) (peso corporal maior que 60 kg e menor ou igual a 90 kg)			Ciclos frescos do PURSUE [‡] (35-42 anos) (peso corporal maior ou igual a 50 kg)		
	ELONVA® 150 µg	(rec)FSH 200 UI	Diferença [95% IC]	ELONVA® 150 µg	(rec)FSH 300 UI	Diferença [95% IC]
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Taxa de gravidez vital	39,9%	39,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	23,9%	26,9%	-3,0 [-7,3; 1,4]
Taxa de gravidez em curso	39,0%	38,1%	1,1 [-3,8; 5,9]	22,2%	24,0%	-1,9 [-6,1; 2,3]
Taxa de natalidade*	35,6%	34,4%	1,3 [-3,5; 6,1]	21,3%	23,4%	-2,3 [-6,5; 1,9]

[†]O desfecho primário de eficácia no estudo ENGAGE foi gravidez em curso (avaliado pelo menos, na décima semana após a transferência embrionária).

[‡]O desfecho primário de eficácia no estudo PURSUE foi a taxa de gravidez vital definida como a porcentagem de mulheres com pelo menos um feto com atividade cardíaca avaliado na 5ª ou 6ª semana após a transferência embrionária.

*A taxa de natalidade foi o desfecho secundário de eficácia nos estudos ENGAGE e PURSUE.

Nestes estudos clínicos, o perfil de segurança de uma única injeção de ELONVA® foi comparável à aplicação diária de injeções de (rec)FSH.

Gravidez a partir de ciclos de Transferência de Embriões congelados e descongelados (TEC) dos estudos ENGAGE e PURSUE

O acompanhamento do estudo de TEC para o estudo ENGAGE incluiu mulheres que tiveram pelo menos um embrião descongelado para uso até pelo menos um ano após a criopreservação. O número médio de embriões transferidos nos ciclos de TEC do ENGAGE foi 1,7 em ambos os grupos de tratamentos.

O acompanhamento do estudo de TEC para o estudo PURSUE incluiu mulheres que tiveram pelo menos um embrião descongelado para uso em até dois anos da data da última criopreservação para este estudo. O número médio de embriões transferidos nos ciclos de TEC do PURSUE foi de 2,4 em ambos os grupos de tratamento. Este estudo também forneceu dados de segurança sobre as crianças nascidas a partir de embriões criopreservados.

Os resultados de gravidez dos ciclos de TEC dos estudos ENGAGE e PURSUE estão resumidos na Tabela 3 a seguir.

**Tabela 3: Resultados de gravidez dos ciclos de TEC dos estudos ENGAGE e PURSUE
População com Intenção de Tratamento (ITT)**

	Ciclos de TEC do estudo ENGAGE (18-36 anos) (peso corporal maior que 60 kg e menor ou igual a 90 kg)						Ciclos de TEC do estudo PURSUE (35-42 anos) (peso corporal maior ou igual a 50 kg)					
	ELONVA® 150 µg			(rec)FSH 200 UI			ELONVA® 150 µg			(rec)FSH 300 UI		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Ciclo de TEC 1^a												
Gravidez em curso	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Natalidade	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
Ciclo de TEC 2^a												
Gravidez em curso	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Natalidade	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9
Ciclo de TEC 3^a												
Gravidez em curso	1	9	11,1	0	4	0,0	2	5	40,0	1	4	25,0
Natalidade	-	-	-	-	-	-	2	5	40,0	1	4	25,0
Ciclo de TEC 4^a												
Gravidez em curso	0	3	0,0	0	1	0,0	0	1	0,0	2	2	100,0
Natalidade	-	-	-	-	-	-	0	1	0,0	2	2	100,0
Ciclo de TEC 5^a												
Gravidez em curso	0	2	0,0	0	1	0,0	-	-	-	-	-	-
Natalidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n = número de mulheres com o evento; N = número total de mulheres

^a Por transferência embrionária.

Gravidez resultante da adição de ciclos de TEC aos de ciclos frescos dos estudos ENGAGE e PURSUE (Taxa cumulativa de gravidez vital)

A taxa cumulativa de gravidez vital (por mulher e por ciclo) foi calculada baseada nos resultados dos ciclos frescos e subsequente TEC de um único coorte de mulheres que receberam ELONVA® ou (rec)FSH nos estudos ENGAGE e PURSUE.

A taxa cumulativa de gravidez vital do estudo ENGAGE em mulheres tratadas com injeção única de 150 mcg de ELONVA® foi similar as mulheres tratadas diariamente com 200 UI de (rec)FSH.

A taxa cumulativa de gravidez vital do estudo PURSUE em mulheres tratadas com injeção única de 150 mcg de ELONVA® foi similar as mulheres tratadas diariamente com 300 UI de (rec)FSH.

Os resultados de gravidez estão resumidos na Tabela 4 a seguir.

**Tabela 4: Resultados de gravidez de ciclos frescos de TRA combinados com ciclos de TEC dos estudos ENGAGE e PURSUE
População com Intenção de Tratamento (ITT)**

Parâmetro	ENGAGE (18-36 anos) (peso corporal maior que 60 kg e menor ou igual a 90 kg)		PURSUE (35-42 anos) (peso corporal maior ou igual a 50 kg)	
	ELONVA® 150 µg	(rec)FSH 200 UI	ELONVA® 150 µg	(rec)FSH 300 UI
Taxa cumulativa de gravidez vital por mulher [†]	N=756	N=750	N=694	N=696
	48,1%	46,0%	31,1%	33,0%
Taxa cumulativa de gravidez vital por ciclo [‡]	Nc=980	Nc=974	Nc=875	Nc=861
	37,7%	35,8%	25,6%	28,0%

N=Número de mulheres

Nc=Número de ciclos

[†] A taxa cumulativa de gravidez vital foi calculada por mulher e baseada nos ciclos frescos e de transferência de embriões congelados e descongelados (TEC) dos estudos ENGAGE e PURSUE.

[‡] A taxa cumulativa de gravidez vital foi calculada por ciclo e baseada nos ciclos frescos e de transferência de embriões congelados e descongelados (TEC) dos estudos ENGAGE e PURSUE.

Malformações congênitas reportadas em crianças nascidas a partir dos ciclos de transferência de embriões congelados e descongelados (TEC)

Após a utilização de ELONVA®, 61 crianças nasceram após o ciclo de TEC no estudo de acompanhamento do PURSUE e 607 crianças nasceram após os ciclos frescos de TRA nos estudos ENSURE, ENGAGE e PURSUE combinados. A taxa de malformações congênitas (maior e menor combinadas) reportadas em crianças nascidas após o ciclo de TEC no estudo de acompanhamento PURSUE (16,4%) foi similar a reportada em crianças nascidas após os ciclos frescos de TRA nos estudos ENSURE, ENGAGE e PURSUE combinados (16,8%).

Imunogenicidade

Das 2.511 mulheres tratadas com ELONVA® que foram avaliadas para a formação de anticorpos pós-tratamento, quatro (0,16%) tiveram evidência de formação de anticorpos, incluindo três que foram expostas apenas uma vez ao ELONVA®, e uma que foi exposta duas vezes ao ELONVA®. Em cada caso, esses anticorpos foram não-neutralizantes e não interferiram na resposta da estimulação ou na resposta fisiológica normal do eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Ovariano (HHO). Duas das quatro mulheres engravidaram durante o mesmo ciclo de tratamento em que os anticorpos foram detectados, sugerindo que a presença de anticorpos não-neutralizantes após estimulação com ELONVA® não é clinicamente relevante.

*Eletrofisiologia cardíaca*⁵

Em um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado com 4 períodos, controlado com placebo e com o ativo, 70 mulheres saudáveis na pós-menopausa receberam uma única dose terapêutica subcutânea de 150 mcg de alfacorifolitropina, uma única dose supraterapêutica subcutânea de 240 mcg de alfacorifolitropina, 400 mg de moxifloxacina oral e placebo. Ambas doses de alfacorifolitropina não prolongaram o intervalo QTc em até 216 horas após a dose. Após retorno aos valores basais e ajuste com placebo, a variação máxima média do intervalo QTc após administração de uma dose terapêutica de 150 mcg de alfacorifolitropina foi 1,4 ms (IC 95% unilateral superior: 3,4 ms). Após administração de uma dose supraterapêutica de 240 mcg de alfacorifolitropina, a variação máxima média do intervalo QTc foi 1,2 ms (IC 95% unilateral superior: 3,6 ms).

Referências bibliográficas:

¹ - Mauw von E, Elbers J, Witjes H, Zandvliet AS, Hermens Y. A phase III, randomized, double-blind, active-controlled, equivalence clinical trial to investigate the efficacy and safety of a single injection of 100 µg Org 36286 (corifollitropin alfa) to induce multifollicular development for controlled ovarian stimulation (COS) using daily recombinant FSH (recFSH) as a reference. Clinical Trial Report on Protocol 107012. Report no. INT00051394, October 2011, Module 5.3.5.1.

² - Koper NP, Witjes H, IJzerman-Boon PC, Janssens CJG. H. A phase III, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority clinical trial to investigate the efficacy and safety of a single injection of Org 36286 (corifollitropin alfa) to induce multifollicular development for controlled ovarian stimulation using daily recombinant FSH as a reference. Clinical Trial Report on Protocol 38819. Report no. INT00043029, October 2011, Module 5.3.5.1.

³ - Stegmann B, Vitjes H, Amorin G. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Non-Inferiority Trial to Investigate the Efficacy and Safety of a Single Injection of MK-8962 (CORIFOLLITROPIN ALFA) to Induce Multifollicular Development for Controlled Ovarian Stimulation (COS) Using Daily Recombinant FSH (recFSH) as a Reference in Women Aged 35 to 42 Years (PURSUE). Clinical Trial Report on Protocol P06029. August 2014, Module 5.3.5.1

⁴ - Stegmann B, Gates D, Guan Y. Follow-up protocol to collect the outcome and safety of frozen/thawed embryo transfer (FTET) cycles after cryopreservation of embryos in clinical study P06029 (Phase 3; Protocol No. P06031/P017). Clinical Trial Report on Protocol P06031/P017. August 2015, Module 5.3.5.4

⁵ - de Kam PJ, van Kuijk JH, Zandvliet AS, Thomsen T. Single therapeutic and suprathreshold doses of corifollitropin alfa, a sustained follicle stimulant, do not prolong the QTcF-interval in healthy postmenopausal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015 Sep;53(9):772-82. doi: 10.5414/CP202363

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A alfacorifolitropina é uma glicoproteína produzida nas células de ovário de hamster chinês por tecnologia recombinante de DNA, utilizando um meio de cultura definido quimicamente sem adição de antibióticos, proteínas de origem animal ou humana (livre de proteínas) ou quaisquer outros componentes de origem animal ou humana.

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: hormônios sexuais e moduladores do sistema reprodutor, gonadotropinas.

Código ATC: G03GA09

A alfacorifolitropina é designada como um estimulante folicular sustentado, com o mesmo perfil farmacodinâmico do hormônio foliculo-estimulante recombinante (rec)FSH, mas com uma duração da atividade do FSH acentuadamente prolongada. Devido à sua capacidade de iniciar e manter o crescimento folicular múltiplo durante uma semana inteira, uma única injeção subcutânea da dose recomendada de ELONVA[®] pode substituir as primeiras sete injeções de qualquer preparação de uso diário de (rec)FSH em um ciclo de tratamento de Estimulação Ovariana Controlada (EOC). A longa duração da ação do FSH foi atingida pela adição de um peptídeo carboxi-terminal da subunidade beta da gonadotropina coriônica humana (hCG) à cadeia beta do FSH humano. A alfacorifolitropina não possui atividade intrínseca do LH/hCG.

Propriedades farmacocinéticas

Parâmetros farmacocinéticos da alfacorifolitropina foram avaliados após administração subcutânea em mulheres submetidas ao ciclo de tratamento EOC.

Devido à longa meia vida de eliminação, após a administração da dose recomendada, as concentrações séricas da alfacorifolitropina são suficientes para manter o crescimento folicular múltiplo sustentado durante uma semana inteira. Portanto, uma única injeção subcutânea de ELONVA[®] pode ser usada como alternativa às primeiras sete injeções diárias de (rec)FSH na EOC para o desenvolvimento de múltiplos folículos e gravidez em programa de Tecnologia em Reprodução Assistida (TRA) (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

O peso corporal é um determinante da exposição à alfacorifolitropina. A exposição média de alfacorifolitropina (AUC) após uma injeção subcutânea única é de 665 horas*ng/mL (426 - 1.037 horas*ng/mL¹) e é semelhante após a administração de 100 mcg de alfacorifolitropina em mulheres com peso corporal menor ou igual a 60 kg e de 150 mcg de alfacorifolitropina em mulheres com peso corporal acima de 60 kg.

Absorção

Após a injeção subcutânea única de ELONVA[®], as concentrações séricas máximas (C_{max}) média da alfacorifolitropina são de 4,24 ng/mL (2,49-7,21 ng/mL¹) e são atingidas na média T_{max} de 44 horas (35 a 57 horas¹) após a dose. A biodisponibilidade absoluta é de 58% (48 a 70%¹).

Distribuição

A distribuição, metabolismo e eliminação da alfacorifolitropina são muito semelhantes aos de outras gonadotropinas, tais como o FSH, hCG e LH. Após a absorção para o sangue, a alfacorifolitropina se distribui principalmente aos ovários e rins. A eliminação ocorre predominantemente através dos rins. O volume de distribuição no estado estacionário é de 9,2 L (6,5 – 13,1 L¹). A exposição à alfacorifolitropina aumenta proporcionalmente com a dose dentro do intervalo de 60 mcg a 240 mcg.

Eliminação

A alfacorifolitropina apresenta meia vida ($t_{1/2}$) de eliminação de 70 horas (59-82 horas¹) e *clearance* de 0,13 L/h (0,10 – 0,18 L/h¹). A eliminação da alfacorifolitropina ocorre predominantemente através dos rins, e a taxa de eliminação pode ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). O metabolismo hepático contribui em menor extensão para a eliminação da alfacorifolitropina.

¹ Variação prevista em 90% das pacientes.

Outras populações especiais

Insuficiência hepática

Apesar de não estarem disponíveis dados de pacientes comprometidos hepaticamente, é improvável que a insuficiência hepática afete o perfil farmacocinético da alfacorifolitropina.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não evidenciaram perigo especial para humanos, com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetidas, bem como de farmacologia de segurança.

Os estudos de toxicologia reprodutiva em ratos e coelhos indicaram que a alfacorifolitropina não afeta adversamente a fertilidade. A administração da alfacorifolitropina em ratos e coelhos antes e logo após o acasalamento e durante o início da gravidez, resultou em embriotoxicidade. Em coelhos, quando administrado anteriormente ao acasalamento, foi observada teratogenicidade.

Ambas embriotoxicidade e teratogenicidade são consideradas uma consequência do estado superovulatório do animal, não capaz de suportar um número de embriões acima de um teto fisiológico. A relevância destes achados para o uso clínico de ELONVA[®] é limitada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes da fórmula do produto.
- Tumores do ovário, mama, útero, hipófise ou hipotálamo.
- Sangramento vaginal anormal (não menstrual) sem causa conhecida/diagnosticada.
- Insuficiência ovariana primária.
- Cistos ovarianos ou ovários aumentados.
- Tumores fibrosos do útero incompatíveis com a gravidez.
- Malformações dos órgãos reprodutores incompatíveis com a gravidez.
- Fatores de risco de SHEO:
 - Um histórico de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO);
 - Um ciclo prévio de estimulação ovariana controlada (EOC) que resultou em mais do que 30 folículos ≥ 11 mm mensurados por exame de ultrassom;
 - Uma contagem inicial de folículos antrais > 20 ;
 - Síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas, ou que suspeitam que possam estar grávidas (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Avaliação de infertilidade antes de iniciar o tratamento

- Antes de iniciar o tratamento, a infertilidade do casal deve ser analisada conforme apropriado. Em particular, a mulher deve ser avaliada quanto ao hipotireoidismo, insuficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores hipofisários ou hipotalâmicos, e tratamento específico apropriado deve ser administrado.

Condições médicas para as quais gravidez é contraindicada também devem ser avaliadas antes de iniciar o tratamento com ELONVA[®].

Dose durante o ciclo de estimulação

- ELONVA® destina-se exclusivamente a injeção única por via subcutânea. Injeções adicionais de ELONVA® não devem ser administradas dentro do mesmo ciclo de tratamento (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).
- Após a administração de ELONVA®, não deve ser administrado outro medicamento que contenha FSH até o dia de estimulação 8 (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Insuficiência renal

- Em pacientes com insuficiência renal, a taxa de eliminação da alfacorifolitropina pode ser reduzida (ver item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas”). Portanto, não se recomenda o uso de ELONVA® nessas mulheres.

Uso não recomendado com agonista de GnRH

- Os dados sobre o uso de ELONVA® em combinação com agonistas do GnRH são limitados. Desse modo, o uso de ELONVA® não é recomendado em combinação com um agonista do GnRH (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO)

- A SHEO é um evento clínico distinto do aumento ovariano não complicado. Os sintomas e sinais clínicos de SHEO leve e moderada são dor abdominal, náusea, diarreia, aumento leve a moderado dos ovários e cistos ovarianos. A SHEO grave pode comprometer a vida da paciente. Os sintomas e sinais clínicos da SHEO grave são grandes cistos ovarianos, dor abdominal aguda, ascite, derrame pleural, hidrotórax, dispneia, oligúria, anormalidades hematológicas e ganho de peso. Raramente, pode ocorrer tromboembolia arterial ou venosa em associação com a SHEO. Anormalidades transitórias nos testes de função hepática sugestivas de disfunção hepática, que podem ser acompanhadas por alterações morfológicas na biópsia hepática, foram relatadas em associação com a SHEO.

SHEO pode ser causada pela administração da gonadotropina coriônica humana (hCG) e pela gravidez (hCG endógeno). A SHEO precoce geralmente ocorre dentro de 10 dias após a administração da hCG e pode ser associada com uma resposta ovariana excessiva à estimulação pela gonadotropina. A SHEO tardia ocorre mais de 10 dias após a administração da hCG, como consequência das alterações hormonais da gestação. Por causa do risco de desenvolver SHEO, as pacientes devem ser monitoradas por pelo menos duas semanas após a administração da hCG.

Mulheres com fatores de risco conhecidos para uma resposta ovariana alta podem ser, especialmente, tendenciosas a desenvolver SHEO durante ou após o tratamento com ELONVA®. Para mulheres em seu primeiro ciclo de estimulação ovariana, para as quais os fatores de risco são apenas parcialmente conhecidos, é recomendada observação rigorosa para sinais e sintomas precoces da SHEO.

Seguir a prática clínica atual para reduzir o risco de SHEO durante a tecnologia de reprodução assistida (TRA). A aderência à dose recomendada de ELONVA® e ao regime terapêutico e monitoração cuidadosa da resposta ovariana é importante para reduzir o risco de SHEO. Para monitorar os riscos de SHEO, devem ser realizadas avaliações por ultrassonografia do desenvolvimento folicular antes do tratamento e em intervalos regulares durante o mesmo; a determinação simultânea das concentrações plasmáticas de estradiol também pode ser útil. Na TRA existe um aumento do risco de SHEO com 18 ou mais folículos com diâmetro de 11 mm ou mais. Se SHEO se desenvolver, um gerenciamento padrão e apropriado da SHEO deve ser implementado e seguido.

Torção ovariana

- Torção ovariana tem sido relatada após o tratamento com gonadotropinas, incluindo ELONVA®. Torção ovariana pode estar associada com outros fatores, tais como SHEO, gravidez, cirurgia abdominal prévia, histórico de torção ovariana, cisto ovariano prévio ou atual. Danos ao ovário decorrentes do reduzido suprimento sanguíneo podem ser limitados pelo diagnóstico precoce e distorção imediata.

Gestações múltiplas e nascimento

- Foram relatados gestações e nascimentos múltiplos para todos os tratamentos com gonadotropinas, incluindo ELONVA®. Antes de iniciar o tratamento, a mulher e seu parceiro devem ser advertidos a respeito dos potenciais riscos para a mãe (complicações gestacionais e no parto) e para o recém-

nascido (peso baixo ao nascer). Em mulheres submetidas a procedimentos de TRA, o risco de gravidez múltipla é relacionado principalmente ao número de embriões transferidos.

Gravidez ectópica

- Mulheres inférteis submetidas à TRA têm um aumento na incidência de gestações ectópicas. É importante a confirmação ultrassonográfica precoce de que a gravidez é intrauterina e exclusão da possibilidade de gravidez extrauterina.

Malformações congênitas

- A incidência de malformações congênitas após TRA pode ser discretamente maior do que após concepções espontâneas. Acredita-se que isso se deve a diferenças nas características dos pais (por exemplo, idade materna, características do esperma) e à maior incidência de gestações múltiplas.

Neoplasias do ovário e do sistema reprodutor

- Houve relatos de neoplasias ovarianas e outras neoplasias do sistema reprodutor, tanto benignas quanto malignas, em mulheres submetidas a esquemas de múltiplos tratamentos para tratamento da infertilidade. Ainda não está estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta ou não o risco basal desses tumores em mulheres inférteis.

Complicações vasculares

- Eventos tromboembólicos, separados e em associação com SHEO, foram relatados após tratamento com gonadotropinas, incluindo ELONVA®. Trombose intravascular, que pode ser originária de vasos arteriais ou venosos, pode resultar na redução do fluxo sanguíneo para órgãos vitais ou extremidades. Em mulheres com fatores de risco para eventos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, obesidade grave ou trombofilia, o tratamento com gonadotropinas, incluindo ELONVA®, pode também aumentar esse risco. Nessas mulheres, os benefícios da administração de gonadotropina, incluindo ELONVA®, devem ser avaliados em relação aos riscos. Deve-se notar, no entanto, que a gravidez por si só também representa um aumento do risco de trombose.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. ELONVA® pode causar tontura. As pacientes devem ser advertidas de que se sentirem tontura não devem dirigir nem operar máquinas.

Gravidez e lactação

Gravidez

O uso de ELONVA® durante a gravidez é contraindicado. No caso de exposição inadvertida a ELONVA® durante a gravidez, dados clínicos não são suficientes para excluir um resultado adverso de gravidez. Em estudos com animais foi observada toxicidade reprodutiva (ver item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos")

Lactação

O uso de ELONVA® durante a amamentação não é indicado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosas

ELONVA® destina-se exclusivamente ao uso em mulheres adultas em idade reprodutiva, não sendo indicado para pacientes idosas.

Pacientes pediátricas

O uso de ELONVA® na população pediátrica não é relevante dentro da indicação aprovada.

Pacientes com insuficiência renal

Não foram realizados estudos clínicos em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que a taxa de eliminação de alfacorifolitropina pode ser reduzida em pacientes com insuficiência renal, o uso de ELONVA® nessas mulheres não é recomendado (ver item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas").

Pacientes com insuficiência hepática

Apesar de não estarem disponíveis dados de pacientes comprometidos hepaticamente, é improvável que a insuficiência hepática afete a eliminação de alfacorifolitropina (ver item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas”).

**Atenção diabéticos: contém açúcar.
Este medicamento pode causar doping.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação entre ELONVA® e outros medicamentos. Considerando que a alfacorifolitropina não é um substrato das enzimas do citocromo P450, não são previstas interações metabólicas com outros medicamentos.

ELONVA® pode causar um resultado falso positivo no teste de gravidez por hCG se o teste for administrado durante a fase de estimulação ovariana do ciclo de TRA. Isto pode ocorrer devido à reatividade cruzada de alguns testes de gravidez por hCG com o peptídeo carboxi-terminal da subunidade beta de ELONVA®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ELONVA® deve ser armazenado em sua embalagem intacta sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. O produto pode ficar em temperatura de até 30°C e protegido da luz, em sua embalagem original intacta, por até 30 dias. Nesse caso, anote no cartucho a data em que o produto começou a ficar fora do refrigerador e aplique a injeção dentro do período máximo de 30 dias.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.
A data de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Depois de retirada da embalagem, a seringa deve ser montada e utilizada imediatamente.

Seringas vazias ou não utilizadas não devem ser descartadas no lixo caseiro nem na água usada. Essas medidas auxiliarão na proteção do meio ambiente.

ELONVA® é fornecido em seringas preenchidas travadas de 1 mL (vidro hidrolítico tipo 1), fechadas com um êmbolo de elastômero de bromobutila e uma tampa na extremidade. A seringa é equipada com um sistema automático de segurança para prevenir danos com a ponta da agulha após o uso, e é embalada junto com uma agulha estéril para injeção. Cada seringa preenchida contém 0,5 mL de solução para injeção.

Uma seringa preenchida é fornecida em embalagens de uso único.

ELONVA® é uma solução para injeção límpida e incolor.
Não use ELONVA® se a solução não estiver límpida ou se a seringa ou agulha estiver danificada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

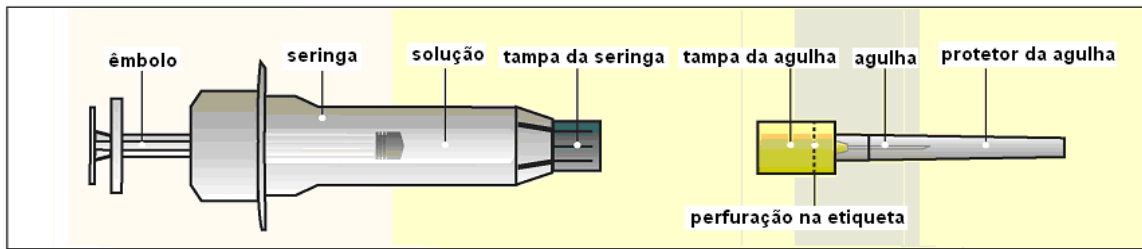
O tratamento com ELONVA® deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de problemas de fertilidade.

Método de administração

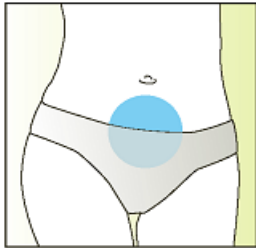
A injeção subcutânea de ELONVA® deve ser aplicada pela própria mulher ou pelo seu parceiro, desde que instruções apropriadas tenham sido dadas pelo médico. A auto-administração de ELONVA® deve ser realizada apenas por mulheres que estão muito motivadas, adequadamente treinadas e com acesso a aconselhamento de especialistas.

Na ausência de estudos de compatibilidade, o medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

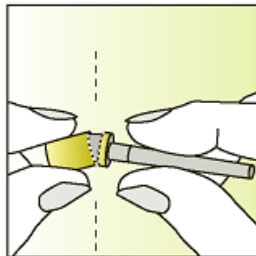
Componentes da seringa com agulha de ELONVA®



Preparando a injeção



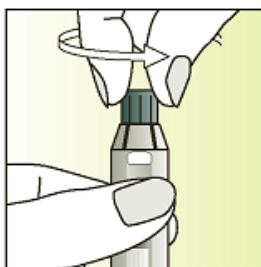
- Lave as mãos com sabão e água e seque-as antes de usar ELONVA®.
 - Limpe o local da injeção (a área logo abaixo do umbigo) com algodão embebido em antisséptico (por exemplo, álcool), para eliminar qualquer bactéria na superfície.
 - Limpar cerca de 5 cm em torno do ponto de aplicação e deixar o antisséptico secar por pelo menos um minuto antes da administração.



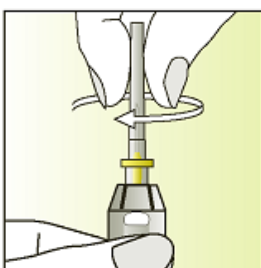
- Enquanto aguarda o antisséptico secar, retire a tampa da agulha rompendo a etiqueta no local indicado por perfuração.
 - Mantenha o protetor da agulha sobre a agulha.
 - Coloque o protetor da agulha (contendo a agulha) sobre uma superfície seca e limpa, enquanto prepara a seringa.



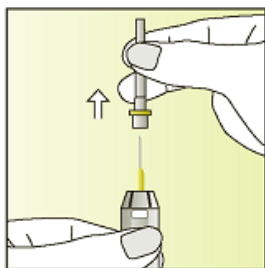
- Segure a seringa com a tampa cinza para cima.
 - Com seu dedo, bata delicadamente na seringa para ajudar a deslocar as bolhas de ar para a parte superior da seringa.



- Mantenha a seringa em posição vertical, apontando para cima.
 - Desenrosque a tampa da seringa no sentido indicado na figura.

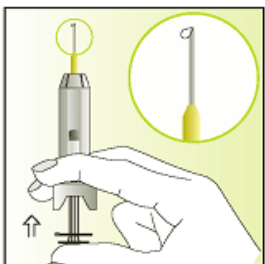


- Mantenha a seringa em posição vertical, apontando para cima.
 - Adapte o protetor de agulha (contendo a agulha) girando no sentido indicado na figura.

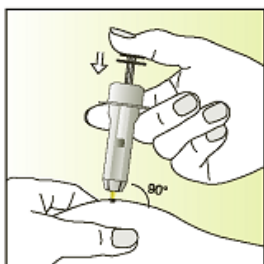


- 6.
- Mantenha a seringa na posição vertical, apontando para cima.
 - Retire o protetor da agulha puxando-o para cima e jogue-o fora.
 - **TENHA CUIDADO** com a agulha.

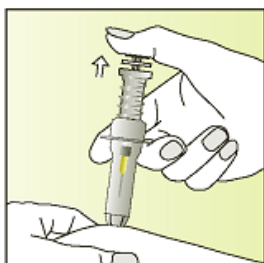
Modo de aplicar a injeção



- 7.
- Segure a seringa entre os dedos indicador e médio na posição vertical.
 - Coloque seu polegar na base do êmbolo.
 - Cuidadosamente empurre o êmbolo para cima até que uma fina gota apareça na ponta da agulha.



- 8.
- Com a outra mão faça uma prega na pele entre os dedos polegar e indicador.
 - Insira toda a agulha com um ângulo de 90 graus na dobra da pele.
 - **CUIDADOSAMENTE** pressione o êmbolo até que ele não possa mais ser forçado e empurre-o para baixo.
 - **CONTE ATÉ CINCO** para garantir que toda a solução tenha sido injetada.



- 9.
- Tire seu polegar do êmbolo.
 - A agulha será automaticamente retirada para dentro da seringa onde ficará permanentemente.

Posologia

No tratamento de mulheres em idade reprodutiva, a dose de ELONVA® é baseada no peso e na idade.

- Uma dose única de 100 microgramas é recomendada em mulheres que pesam 60 kg ou menos e que têm 36 anos de idade ou menos.
- Uma dose única de 150 microgramas é recomendada em mulheres:
 - que pesam mais de 60 kg, independente da idade.
 - que pesam 50 kg ou mais e que têm mais de 36 anos de idade.

Mulheres com mais de 36 anos e que pesam menos de 50 kg não foram estudadas.

		Peso corporal		
		Menos que 50 kg	50 – 60 kg	Mais que 60 kg
Idade	36 anos ou menos	100 microgramas	100 microgramas	150 microgramas
	Mais que 36 anos	Não estudado.	150 microgramas	150 microgramas

As doses recomendadas de ELONVA® foram estabelecidas apenas para um esquema de tratamento com antagonista de GnRH administrado a partir do dia 5 ou 6 de estimulação (ver itens “1. INDICAÇÕES”, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Dia 1 de estimulação:

ELONVA® deve ser administrado como injeção única por via subcutânea, preferivelmente na parede abdominal, durante a fase folicular inicial do ciclo menstrual.

Dia 5 ou 6 de estimulação:

O tratamento com antagonista do Hormônio Liberador de Gonadotropina (GnRH) deve ser iniciado no 5º ou 6º dia de estimulação dependendo da resposta ovariana, ou seja, do número e tamanho de folículos em crescimento. A determinação simultânea das concentrações séricas de estradiol também é útil. O antagonista de GnRH é usado para impedir oscilações prematuras das concentrações de hormônio luteinizante (LH).

Dia 8 de estimulação:

Sete dias após a injeção com ELONVA® realizada no dia 1 de estimulação, o tratamento da estimulação ovariana controlada pode ser continuado com injeções diárias de hormônio folículo estimulante (recombinante) - (rec)FSH até que tenha sido atingido o critério para desencadeamento final de maturação de oócitos (3 folículos ≥ 17 mm). A dose diária de (rec)FSH pode depender da resposta ovariana, a qual deve ser monitorada por avaliações ultrassonográficas regulares a partir do 5º ou 6º dia de estimulação. Em respondedoras normais, recomenda-se a dose diária de 150 UI de (rec)FSH.

A administração de (rec)FSH no dia da administração de gonadotropina coriônica humana (hCG) pode ser omitida, dependendo da resposta ovariana. Em geral, o desenvolvimento folicular adequado é atingido em média no 9º dia do tratamento (variação de 6 a 18 dias).

Tão logo sejam observados três folículos ≥ 17 mm, uma injeção única de 5.000 até 10.000 UI de hCG urinário é administrada no mesmo dia ou no dia subsequente à indução final de maturação de oócitos. No caso de uma resposta ovariana excessiva, veja recomendações dadas no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para reduzir o risco de desenvolvimento de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos relatados mais frequentemente durante os estudos clínicos com ELONVA® (N=2.397) são desconforto pélvico (6,0%), síndrome de hiperestimulação ovariana (4,3%, ver também item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), cefaleia (4,0%), dor pélvica (2,9%), náusea (2,3%), fadiga (1,5%) e sensibilidade mamária (1,3%).

A tabela a seguir mostra as principais reações adversas ao medicamento em mulheres tratadas com ELONVA® em estudos clínicos de acordo com a classificação por sistema de órgãos e frequência; comum (≥ 1%, < 10%), incomum (≥ 0,1%, < 1%).

Classificação por sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Distúrbios psiquiátricos	Incomum	Mudanças de humor
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
	Incomum	Tontura
Distúrbios vasculares	Incomum	Fogacho
Distúrbios do sistema gastrointestinal	Comum	Náusea
	Incomum	Distensão abdominal, vômito, diarreia, constipação
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo	Incomum	Dor nas costas
Gravidez, puerpério e condições perinatais	Incomum	Abortamento espontâneo
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Comum	SHEO, dor pélvica, desconforto pélvico, sensibilidade mamária
	Incomum	Torção ovariana, dor nos anexos uterinos, ovulação precoce, dor mamária
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Fadiga
	Incomum	Hematoma no local da injeção, dor no local da injeção, irritabilidade
Investigações laboratoriais	Incomum	Aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento	Incomum	Dor do procedimento

Há relatos pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, tanto locais como generalizadas, incluindo erupção cutânea.

Além disso, foram relatados casos de gravidez ectópica e gestações múltiplas, considerados como relacionados à TRA ou à subsequente gravidez.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A administração de mais de uma injeção de ELONVA® dentro de um ciclo de tratamento ou uma dose muito alta de ELONVA® e/ou do (rec)FSH podem aumentar o risco da ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO). Após a administração de ELONVA®, não deve ser administrado outro medicamento que contenha FSH até o dia de estimulação 8, uma vez que isso também pode aumentar o risco de SHEO (veja item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0210

Farm. Resp.: Marcos C. Borgheti - CRF-SP nº 15.615

Importado por:

Organon Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

Central de Atendimento:

0800 00 00 149

contate@organon.com

Fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg, Alemanha

Embalado por:

N.V. Organon

Oss, Holanda

Venda sob prescrição médica

ELONVA_BU19_022019_VPS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/JAN/2022



Copyright 2021 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados.