

LIFECCELL®

GONADOTROFINA MENOPAUSICA HUMANA (HMG) 75 UI -150 UI

Venta bajo receta

Industria Suiza (Polvo liofilizado)

Industria Italiana (Disolvente)

Polvo liofilizado para inyectables

Composición

Cada frasco ampolla de LIFECCELL 75 UI con polvo liofilizado contiene: Hormona Folículo Estimulante (FSH) 75 UI; Hormona Luteinizante (LH) 75 UI. Para obtener la actividad de la LH indicada, se la combina con hCG: 3,5-10,5 UI de hCG para una actividad de la LH de 75 UI.

Excipientes: Lactosa monohidrato 10 mg.

Cada ampolla de disolvente contiene: Cloruro de sodio 9,0 mg.

Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

Cada frasco ampolla de LIFECCELL 150 UI con polvo liofilizado contiene: Hormona Folículo Estimulante (FSH) 150 UI; Hormona Luteinizante (LH) 150 UI. Para obtener la actividad de la LH indicada, se la combina con hCG: 7,0-21,0 UI de hCG para una actividad de la LH de 150 UI.

Excipientes: Lactosa monohidrato 10 mg.

Cada ampolla de disolvente contiene: Cloruro de sodio 9,0 mg.

Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

Acción terapéutica

En la mujer, inductor del crecimiento folicular ovárico.

En el hombre, inductor de la espermatogénesis.

Indicaciones terapéuticas

Estimulación de la maduración folicular en mujeres infértiles.

a) Estimulación folicular simple.

Anovulación hipogonadotrófica y normogonadotrófica con o sin trastornos menstruales; insuficiencia luteínica.

En pacientes con ausencia parcial o completa de respuesta al tratamiento con clomifeno.

b) Estimulación folicular múltiple.

En pacientes que participan en un programa de reproducción asistida (FIV-ET, GIFT).

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

LIFECCELL contiene Gonadotrofina Menopáusica Humana (HMG), que se extrae de la orina de mujeres postmenopáusicas. A fin de obtener una actividad equivalente de la FSH y la LH, LIFECCELL está estandarizado con el agregado de Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG), que se extrae de la orina de mujeres embarazadas. La orina postmenopáusica contiene FSH y LH sí como una muy pequeña cantidad de una sustancia similar a la hCG. De acuerdo con el conocimiento científico actual, no hay razones que sugieran que esta sustancia sea diferente de la hCG que se obtiene de la orina de mujeres embarazadas. Las actividades tanto de la FSH como de la LH son necesarias para la maduración normal de los gametos (maduración folicular en las mujeres y espermatogénica en los hombres, así como para la síntesis de esteroides en las gónadas). LIFECCELL se puede utilizar para estimular estos dos procesos en caso de deterioro de la función gonadal. LIFECCELL también se puede utilizar para estimular un crecimiento folicular múltiple en las Técnicas de Reproducción Asistida (ART), tales como fecundación in-vitro (FIV), la transferencia de embriones (ET) y la transferencia intratubárica de gametos (GIFT).

En general LIFECELL se utiliza en asociación a una gonadotrofina con actividad de LH (la gonadotrofina coriónica humana, hCG). La HMG y la hCG se administran en forma sucesiva (en las mujeres para inducir la ovulación o la superovulación controlada) o al mismo tiempo (en los hombres para estimular a las células de Leydig).

Propiedades farmacocinéticas

La FSH y la LH se eliminan en dos fases. En ambas fases la vida biológica media de la FSH es más prolongada que la de la LH. En 5 pacientes sometidas a hipofisectomía se observaron los siguientes valores:

1° fase: cerca de 4 horas para la FSH, cerca de 20 minutos para la LH;

2° fase: cerca de 70 horas para la FSH, cerca de 4 horas para la LH.

La vida media de la hCG es de alrededor de dos días.

Sin embargo, después de reiteradas inyecciones intramusculares de otras preparaciones de hMG combinadas con hCG no se detectó acumulación sistémica de la actividad de la LH posiblemente debido a que la cantidad de hCG necesaria para efectuar la combinación es muy limitada.

Posología y modo de administración

LIFECELL se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

Inducción de la ovulación: el objetivo del tratamiento es hacer madurar a un único folículo de De Graaf en el término de pocos días con la ayuda de dosis de LIFECELL ajustadas en forma individual y posteriormente inducir la ovulación con una inyección de gonadotrofina coriónica humana (hCG).

La maduración folicular se determina mediante controles hormonales y exámenes clínicos.

Entre los controles hormonales se incluye la determinación de los niveles plasmáticos de estrógenos.

El examen clínico incluye la curva de temperatura corporal basal, la cristalización en hehecho del moco cervical, la determinación del tamaño del folículo dominante mediante ecografía.

Se debe continuar con la administración de LIFECELL hasta que los niveles de estrógenos y las dimensiones del folículo indiquen que la paciente se encuentra en una fase preovulatoria:

Nivel plasmático de estrógenos de 300 a 800 pg (1,1 a 2,9 pMol/ml); diámetro promedio del folículo dominante: 18 a 22 mm; puntaje cervical según Insler ≥ 8 de 12 puntos.

Se deben seguir estos dos esquemas de tratamiento:

-Esquema 1: administración diaria.

La primera inyección de 1 frasco-ampolla de LIFECELL 75 UI por vía intramuscular o subcutánea se debe administrar el 4° ó 5° día después de una menstruación espontánea o una hemorragia inducida. El tratamiento con una dosis diaria de 1 frasco-ampolla de LIFECELL 75 UI debe prolongarse de 7 a 12 días como máximo o hasta que se obtenga la maduración folicular adecuada. Cuando se administra en forma concomitante con la FSH, como lo sugiere un número de protocolos de tratamiento, la dosis de LIFECELL se debe reducir según corresponda. El resultado se debe determinar a diario mediante una ecografía y un control del nivel de estrógenos. Si no se obtiene el resultado deseado, se puede suspender el tratamiento o se lo puede continuar con una dosis de 2 frascos-ampolla/día (150 UI de LIFECELL). Sólo se pueden administrar dosis diarias que superen las 150 UI cuando se pueda mantener a la paciente en control permanente. La dosis más alta no debe superar las 450 UI de hMG (6 frasco-ampolla de LIFECELL 150 UI) por día.

Sí, por el contrario, los niveles plasmáticos de estrógenos aumentan demasiado rápido ($> 100\%$ en 2 a 3 días), se debe reducir la dosis de LIFECELL.

Se puede administrar una única dosis de 5000 a 10000 UI de hCG por vía intramuscular de 24 a 48 horas después de la última inyección de LIFECELL, siempre y cuando los resultados clínicos y bioquímicos del tratamiento muestren una estimulación folicular adecuada pero no excesiva.

En general la ovulación se produce al cabo de 32 a 48 horas. En caso de que no se produzca, se puede reiterar la administración de hCG.

-Esquema 2: administración cada 2 días.

En este protocolo de tratamiento, LIFECELL se administra día por medio. Todas las demás condiciones (inicio, la duración y el control del tratamiento, la administración de la hCG) son las mismas que las descritas en el esquema 1.

Los dos primeros programas terapéuticos son los más comunes.

Se le recomendará a la pareja que mantenga relaciones sexuales diariamente, desde el día anterior a la administración de la hCG hasta que se produzca la ovulación. El incremento de la temperatura basal deberá confirmarlo. Sí, a pesar de la ovulación, no se produce embarazo, el tratamiento se puede continuar siguiendo el mismo protocolo durante al menos 2 ciclos de tratamiento. Sólo se debe realizar un ciclo de tratamiento con dosis más altas en caso de fracaso persistente y con estrictos controles ecográficos y endocrinológicos.

Inducción del crecimiento folicular múltiple durante un programa de reproducción asistida:

La dosis de LIFECELL se debe adaptar a cada paciente de acuerdo con los resultados diarios de los controles hormonales y las ecografías:

-Primera fase: administrar 150 a 300 UI de LIFECELL por vía intramuscular o subcutánea en forma diaria, comenzando el 3º día del ciclo hasta que se obtenga un crecimiento folicular suficiente. Si, como sugiere un número de protocolos, se administra LIFECELL en forma concomitante con FSH, se debe reducir la dosis del primero según corresponda.

-Segunda fase: se induce la ovulación mediante una inyección de 5000 a 10000 UI de hCG.

Administración

La solución debe ser reconstituida inmediatamente antes de usar, con la ampolla de disolvente. Si se deben administrar dosis más altas, se pueden disolver hasta 3 frascos-ampolla de LIFECELL 75 UI (o 150 UI) en una ampolla disolvente.

Contraindicaciones

Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados, a fin de descartar todos los casos cuyas patologías o condiciones particulares no garanticen el éxito del tratamiento. Esto se aplica a los siguientes casos:

- embarazo, lactancia,
- menopausia prematura,
- hipersensibilidad comprobada a las gonadotrofinas o a alguno de los componentes de LIFECELL
- insuficiencia ovárica primaria (hipogonadismo hipergonadotrófico),
- esterilidad sin deterioro de la maduración folicular normal (por ej., debido a factores tubáricos o cervicales), excepto las pacientes que participen en un programa de reproducción asistida,
- quistes ováricos no relacionados con el síndrome ovárico poliquístico,
- hemorragia ginecológica de origen no determinado,
- insuficiencia ovárica hipergonadotrófica,
- hiperprolactinemia,
- endocrinopatía de origen tiroideo o suprarrenal,
- carcinoma de ovario, útero o mama,
- tumor de hipófisis o hipotálamo.

Advertencias y precauciones especiales de uso

El tratamiento con gonadotrofinas sólo debe realizarlo un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos de la fertilidad. Se debe haber descartado en primer lugar toda otra posible causa de infertilidad (mecánica, inmunológica o androgénica).

Además, se debe garantizar el acceso al equipo necesario para realizar controles clínicos y endocrinológicos.

Antes de comenzar el tratamiento, se deben realizar completas investigaciones de la infertilidad de la paciente y su pareja y excluir toda posible contraindicación para el embarazo. Tanto la paciente como su pareja deben ser informados acerca de que un tratamiento para la fertilidad con gonadotrofinas puede aumentar el riesgo de hiperestimulación ovárica, embarazo múltiple y aborto espontáneo.

A fin de evitar el riesgo de hiperestimulación, la paciente deberá someterse a un examen clínico y endocrinológico como mínimo cada dos días durante todo el curso del tratamiento y durante 2 semanas después de finalizar el mismo.

Una reacción excesiva de los niveles de estrógenos causadas por LIFECELL en general no produce ningún síntoma de hiperestimulación. Sólo después de la administración de hCG se puede presentar hiperestimulación.

Si la dosis hormonal indica una reacción excesiva de los niveles de estrógenos o si se presentan signos clínicos o ecográficos de hiperestimulación ovárica, el tratamiento con LIFECELL se debe suspender de inmediato y no se debe inyectar hCG (ver **Posología y modo de administración**).

Los signos clínicos de hiperestimulación ovárica son:

-Casos de hiperestimulación leve: dolor abdominal o tensión abdominal con agrandamiento ovárico.

-Casos de hiperestimulación moderada a grave: súbita y marcada hipertrofia ovárica, ascitis con o sin derrame pleural y trastornos hemodinámicos, ruptura de los quistes ováricos seguida por peritonitis.

Los síntomas de hiperestimulación generalmente se presentan de 4 a 8 días después de la administración de la hCG. Por esta razón la paciente debe ser controlada durante 2 semanas como mínimo luego de la última inyección. Sin embargo, si se presentaran síntomas similares a los de la hiperestimulación 3 semanas o más después de finalizar el tratamiento, el origen se puede asociar a un aborto inminente o a un embarazo ectópico.

En caso de hiperestimulación de grado medio, es suficiente con realizar un cuidadoso examen de la paciente. Por otro lado, en caso de ascitis o complicaciones graves, se deberá internar a la paciente y se la deberá someter a un control del nivel de electrolitos y a un control hemodinámico. En los casos raros, el síndrome de hiperestimulación ovárica con hipertrofia ovárica aguda puede estar acompañado por acumulación de líquidos en el abdomen y tórax, así como por complicaciones tromboembólicas graves.

Estos últimos pueden presentarse en raros casos, independientemente del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Las mujeres que realizan un tratamiento de superovulación tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperestimulación debido a la respuesta excesiva de los estrógenos o al desarrollo de múltiples folículos.

En algunas pacientes, especialmente en las pacientes con amenorrea, se puede presentar formación de quistes ováricos a causa del síndrome de Stein-Leventhal. Esto puede provocar dolor abdominal de diversa intensidad y puede requerir la interrupción del tratamiento. Para evitar la formación de quistes, se debe examinar cada dos días a la paciente desde el comienzo del tratamiento y a diario a partir del 10° día de tratamiento.

Los riesgos de hiperestimulación y formación de quistes ováricos se reducen si se utiliza la dosis recomendada y se siguen estrictamente las precauciones indicadas. De acuerdo con Lunenfeld, en menos del 4% de los casos se produce una leve hiperestimulación, mientras que en menos del 1% de los casos se produce una hiperestimulación media o grave.

Embarazos múltiples:

Alrededor del 20% de los embarazos producidos con un tratamiento hMG/FSH son embarazos múltiples, en la mayoría de los casos gemelares.

Después de un programa de reproducción asistida, el riesgo de embarazo aumenta de manera proporcional con el número de ovocitos o embriones transferidos.

Abortos espontáneos:

La incidencia de abortos espontáneos es más frecuente que en la población normal, pero es comparable a la incidencia en mujeres con trastornos de la fertilidad. En las mujeres con trastornos tubáricos se pueden producir embarazos ectópicos.

No obstante, el tratamiento no aumenta el riesgo de malformación fetal en comparación con los nacimientos de los embarazos normales.

Embarazo: categoría X. Está contraindicada la administración de este fármaco a mujeres embarazadas.

Los experimentos realizados en seres humanos y animales demostraron que existe riesgo para el feto; por lo tanto los riesgos de administración de este fármaco a mujeres embarazadas son superiores a los posibles beneficios.

Lactancia: se desconoce si la hMG se excreta a través de la leche materna o el efecto que puede causar en los lactantes.

Este fármaco está contraindicado en las mujeres que están amamantando.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: no se han informado interacciones clínicamente significativas con el uso de LIFECELL. El tratamiento concomitante con LIFECELL y citrato de clomifeno puede aumentar la respuesta folicular, mientras que el uso

concomitante de una desensibilización hipofisaria con un agonista de la GnRH puede requerir aumentar la dosis de LIFECELL para obtener una respuesta ovárica adecuada.

Reacciones adversas

En raros casos se pueden observar irritación en el lugar de la inyección, fiebre y artralgias.

Se pueden observar síntomas gastrointestinales, meteorismo, dolor abdominal y tensión mamaria. También se pueden presentar agrandamiento ovárico leve a moderado y formación de quistes ováricos. Rara vez se presenta hiperestimulación ovárica grave (ver **Advertencias y precauciones especiales de uso y Contraindicaciones**).

En raros casos, se han asociado trombosis intravascular y embolia, así como oclusiones periféricas y cerebrales (por ej., embolia, infarto pulmonar, accidente cerebrovascular) al tratamiento con hMG/hCG, aún sin presencia de hiperestimulación ovárica.

Sobredosificación

Se desconocen los efectos de una sobredosificación con LIFECELL. Sin embargo, no se puede descartar un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver **Advertencias y precauciones especiales de uso**).

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

Conservación

Conservar a temperatura menor a 25°C. Proteger de la luz.

Una vez reconstituido con el disolvente, LIFECELL se debe utilizar en forma inmediata.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Presentación

1 y 10 Frascos ampolla con polvo liofilizado + 1 y 10 ampollas con disolvente, respectivamente.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.179.

Elaborado por:

Polvo liofilizado: IBSA Institut Biochimique SA, Via al Ponte 13, 6903 Lugano, Suiza.

Disolvente: IBSA Farmaceutici Italia Srl, Via Martiri di Cefalonia 2, 26900 Lodi (Italia)

Importado por:

EUROFARMA ARGENTINA S.A.

Avda. Gral San Martín 4550, La Tablada. C.P.: B1751AAP.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (54-11) 4003-6400.

Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

Fecha de última revisión: 27/04/2005