



N54G0101D

El proceso de producción implica la expansión de células ováricas de hámster chino genéticamente modificadas, provenientes de un banco de células bien caracterizado, hacia un procesamiento de cultivo celular a gran escala. La coriogonadotropina alfa es secretada por las células ováricas de hámster chino directamente hacia el medio del cultivo celular y, luego, se purifica mediante una serie de pasos cromatográficos. Este proceso redundante en un producto con un alto nivel de pureza y con características uniformes, entre ellas las glucoformas y la actividad biológica. La actividad biológica de la coriogonadotropina alfa se determina mediante la prueba del aumento de peso de la vesícula seminal de ratas macho, tal como se describe en la monografía "Gonadotropinas coriónicas" de la Farmacopea Europea. La actividad biológica *in vivo* de la coriogonadotropina alfa se ha calibrado de conformidad con la tercera preparación de referencia internacional para gonadotropina coriónica: la IS75/587.

Ovidrel® Jeringa precargada es un líquido estéril para inyección subcutánea (SC). Cada jeringa precargada de Ovidrel® contiene 0,515 ml compuestos por 257,5 µg de coriogonadotropina alfa; 28,1 mg de manitol; 505 µg de ácido O-fosfórico al 85%; 103 µg de L-metionina; 51,5 µg de poloxámero 188; hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para inyección. Todos estos componentes permiten administrar 250 µg de coriogonadotropina alfa en 0,5 ml. El pH de la solución oscila entre 6,5 y 7,5.

Clasificación terapéutica: infertilidad

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La actividad fisicoquímica, inmunológica y biológica de la hCG recombinante es similar a la de la hCG de la placenta y a la hCG derivada de la orina durante el embarazo en seres humanos. La coriogonadotropina alfa estimula la maduración folicular tardía y la reanudación de la meiosis del ovocito, además de iniciar la ruptura del folículo ovárico previo a la ovulación. La coriogonadotropina alfa, el principio activo de Ovidrel® Jeringa precargada, es un análogo de la hormona luteinizante (LH) y se une al receptor para la LH y la hCG ubicado en las células de la granulosa y de la teca ováricas a fin de ejercer esos cambios ante la ausencia de un aumento en la concentración de la LH endógena. Durante el embarazo, la hCG, secretada por la placenta, mantiene la viabilidad del cuerpo lúteo para secretar en forma ininterrumpida el estrógeno y la progesterona necesarios durante el primer trimestre de embarazo. Ovidrel® Jeringa precargada se administra cuando el control de la paciente indica que se ha producido un correcto desarrollo folicular en respuesta al tratamiento con FSH para la inducción ovulatoria.

Farmacocinética

Al administrarlo por vía intravenosa, el perfil farmacocinético de Ovidrel® demostró un modelo biexponencial y se mantuvo lineal a lo largo de un rango de 25 µg a 1000 µg. Los cálculos del parámetro farmacocinético después de la administración SC de Ovidrel® 250 µg en mujeres se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos (media ± DE) de la r-hCG después de la administración de una única dosis de Ovidrel® en voluntarias sanas	
	Ovidrel® SC 250 µg
C _{max} (UI/l)	121 ± 44
t _{max} (h)*	24 (12-24)
ABC (h·UI/l)	7701 ± 2101
t _{1/2} (h)	29 ± 6
F	0,4 ± 0,1

C_{max}: concentración plasmática máxima (por encima del valor basal); t_{max}: tiempo requerido para alcanzar la C_{max}; ABC: área total bajo la curva; t_{1/2}: semivida de eliminación; F: biodisponibilidad * mediana (intervalo)

Absorción

Tras la administración subcutánea de Ovidrel® 250 µg, la concentración sérica máxima (121 ± 44 UI/l) se logra al cabo de aproximadamente 12 a 24 horas. La biodisponibilidad media absoluta de Ovidrel® tras una sola inyección subcutánea en voluntarias sanas es de aproximadamente el 40%.

Distribución

Después de administrar Ovidrel® 250 µg por vía intravenosa a voluntarias sanas con disminución regulada de la actividad hormonal, el perfil sérico de la hCG se describe como un modelo bicompartimental de una semivida inicial de 4,5 ± 0,5 horas. El volumen del compartimiento central es de 3,0 ± 0,5 l, mientras que el volumen de distribución en estado de equilibrio es de 5,9 ± 1,0 l.

Metabolismo/excreción

Tras la administración subcutánea de Ovidrel®, la hCG se elimina del organismo con una semivida terminal promedio de aproximadamente 29 ± 6 horas. Después de la administración intravenosa de Ovidrel® 250 µg en mujeres sanas con disminución regulada de la actividad hormonal, la semivida terminal promedio es de 26,5 ± 2,5 horas, mientras que la depuración total del organismo es de 0,29 ± 0,04 l/h. Un décimo de la dosis se excreta a través de la orina.

Farmacodinámica

En pacientes mujeres que tomaban anticonceptivos orales después de un período inicial de latencia, Ovidrel® indujo un claro aumento en los niveles séricos de androstenediona 24 horas después de la administración. Los estudios farmacodinámicos en mujeres determinaron que la relación de la farmacocinética de Ovidrel® con sus efectos farmacológicos es compleja y varía según el marcador farmacocinético examinado. En general, los efectos farmacológicos no son proporcionales a la exposición y, en algunos casos, parecen estar cerca del máximo a una dosis de 250 µg.

Farmacocinética y farmacodinámica de la población

En pacientes que se sometieron a fertilización *in vitro* o a una transferencia embrionaria y que recibieron Ovidrel® por vía subcutánea para inducir la ovulación, en general los resultados de un análisis de la FC/FD de la población coincidieron con los datos obtenidos en sujetos sanos. Los parámetros farmacocinéticos de Ovidrel® incluyen una semivida de

eliminación mediana de 29,2 horas, una depuración mediana aparente (Dep./F) de 0,51 l/h y un volumen de distribución medio aparente (V/F) de 21,4 l.

Bioequivalencia de las formulaciones

Se ha determinado que Ovidrel® Jeringa precargada (inyección de coriogonadotropina alfa) es bioequivalente a Ovidrel® (corigonadotropina alfa para inyección) en función de la evaluación estadística del ABC y de la C_{max}. En la Tabla 2 se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos de Ovidrel® Jeringa precargada.

Tabla 2: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de Ovidrel® Jeringa precargada

Parámetro	C _{max} (mUI/ml)	ABC _{0-24h} (mUI·h/ml)	ABC (mUI·h/ml)	ABC _{0-24h} (%)	t _{max} (h)
Media (Mín.-Máx.)	125 (68,0-294)	10 050 (5646-14 850)	10 350 (5800-15 100)	2,85 (1,08-6,27)	20,0 (9,00-48,0)

Las abreviaturas son las siguientes: C_{max}: concentración plasmática máxima (por encima del valor basal); t_{max}: tiempo requerido para alcanzar la C_{max}.

Poblaciones especiales: No se han establecido ni la seguridad, ni la eficacia ni la farmacocinética de Ovidrel® Jeringa precargada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Interacciones farmacológicas: No se han realizado estudios sobre interacciones farmacológicas. La administración de Ovidrel® Jeringa precargada podría interferir con la interpretación de las pruebas de embarazo (consulte el apartado PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS:

La seguridad y la eficacia de Ovidrel® se han examinado en tres estudios correctamente controlados en mujeres. Dos de ellos se ocuparon de las tecnologías de reproducción asistida (TRA) y uno se ocupó de la inducción ovulatoria (IO).

Tecnologías de reproducción asistida (TRA)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Ovidrel® 250 µg y de Ovidrel® 500 µg administrado por vía subcutánea en comparación con 10 000 unidades USP de un producto aprobado de hCG derivada de la orina administrado por vía intramuscular. La evaluación tuvo lugar en un estudio aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento realizado en mujeres infértiles que se sometieron a fertilización *in vitro* y a transferencia embrionaria (estudio 7927). El estudio se realizó en 20 centros en los EE. UU.

El parámetro primario de la eficacia en este estudio de ciclo único fue la cantidad de ovocitos extraídos. De las 297 pacientes inscritas en el estudio, 94 fueron aleatorizadas para recibir Ovidrel® 250 µg. La cantidad de ovocitos extraídos fue similar para el grupo de tratamiento con Ovidrel® y para el de tratamiento con hCG derivada de la orina (10 000 unidades USP). La eficacia de Ovidrel® 250 µg y de Ovidrel® 500 µg fue clínica y estadísticamente equivalente a la eficacia del producto aprobado de hCG derivada de la orina y entre sí. En la Tabla 3 se resumen los

resultados de la eficacia en las pacientes que recibieron Ovidrel® 250 µg.

Tabla 3: Resultados de eficacia del tratamiento con r-hCG en pacientes que utilizan TRA (estudio 7927)

Parámetro	Ovidrel® 250 µg (n=94)
Cantidad media de ovocitos extraídos por paciente	13,60
Cantidad media de ovocitos maduros extraídos por paciente	7,6
Cantidad media de ovocitos 2PN fertilizados por paciente	7,2
Cantidad media de ovocitos 2PN o embriones escindidos por paciente	7,6
Tasa de implantación por cada embrión transferido (%)	18,7
Concentraciones medias de progesterona sérica en la fase mesolútea (nmol/l)*	423
Tasa de embarazos clínicos por cada ciclo de tratamiento iniciado (%) ¹	35,1
Tasa de embarazos clínicos por cada transferencia (%) ²	36,3

¹El embarazo clínico se definió como un embarazo para el cual se visualizó un saco fetal (con o sin actividad cardíaca) mediante ecografía en el día 35 a 42 tras la administración de hCG.

²nmol/l + 3,18 = ng/ml

Con respecto a las 33 pacientes que lograron un embarazo clínico con Ovidrel® 250 µg, los desenlaces de los embarazos se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Desenlace de los embarazos logrados con r-hCG en pacientes que utilizan TRA (estudio 7927)

Parámetro	Ovidrel® 250 µg (n=33)
Embarazos clínicos que no llegaron a término	4 (12,1%)
Nacimientos vivos	29 (87,9%)
Parto único	20 (69,0%)
Parto múltiple	9 (31,0%)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Ovidrel® 250 µg administrado por vía subcutánea en comparación con 5000 UI de un producto aprobado de hCG derivada de la orina administrado por vía subcutánea. La evaluación tuvo lugar en un segundo estudio aleatorizado y multicéntrico realizado en mujeres infértiles que se sometieron a fertilización *in vitro* y a transferencia embrionaria (estudio 7648). Este estudio con doble enmascaramiento se llevó a cabo en nueve centros de Europa e Israel.

El parámetro primario de la eficacia en este estudio de ciclo único fue la cantidad de ovocitos extraídos por paciente. De las 205 pacientes inscritas en el estudio, 97 recibieron Ovidrel® 250 µg. La eficacia de Ovidrel® 250 µg fue clínica y estadísticamente equivalente a la eficacia del producto aprobado de hCG derivada de la orina y entre sí. En la Tabla 5 se resumen los

resultados de las 97 pacientes que recibieron Ovidrel® 250 µg.

Tabla 5: Resultados de eficacia del tratamiento con r-hCG en pacientes que utilizan TRA (estudio 7648)

Parámetro	Ovidrel® 250 µg (n=97)
Cantidad media de ovocitos extraídos por paciente	10,6
Cantidad media de ovocitos maduros extraídos por paciente	10,1
Cantidad media de ovocitos 2PN fertilizados por paciente	5,7
Cantidad media de ovocitos 2PN o embriones escindidos por paciente	5,1
Tasa de implantación por cada embrión transferido (%)	17,4
Concentraciones medias de progesterona sérica en la fase mesolútea (nmol/l)*	394
Tasa de embarazos clínicos por cada ciclo de tratamiento iniciado (%) ¹	33
Tasa de embarazos clínicos por cada transferencia (%) ²	37,6

¹El embarazo clínico se definió como un embarazo para el cual se visualizó un saco fetal (con o sin actividad cardíaca) mediante ecografía en el día 35 a 42 tras la administración de hCG.

²nmol/l + 3,18 = ng/ml

Con respecto a las 32 pacientes que lograron un embarazo clínico con Ovidrel® 250 µg, los desenlaces de los embarazos se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Desenlace de los embarazos logrados con r-hCG en pacientes que utilizan TRA (estudio 7648)

Parámetro	Ovidrel® 250 µg (n=32)
Embarazos clínicos que no llegaron a término	6 (18,8%)
Nacimientos vivos	26 (81,2%)
Parto único	18 (69,2%)
Parto múltiple	8 (30,8%)

Inducción ovulatoria (IO)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Ovidrel® 250 µg administrado por vía subcutánea en comparación con 5000 UI de un producto aprobado de hCG derivada de la orina administrado por vía intramuscular. La evaluación tuvo lugar en un estudio aleatorizado, multicéntrico y con doble enmascaramiento realizado en mujeres infértiles anovulatorias (estudio 8209), en 19 centros de Australia, Canadá, Europa e Israel.

El parámetro primario de la eficacia en este estudio de ciclo único fue la tasa ovulatoria de las pacientes. De las 242 pacientes inscritas en el estudio, 99 recibieron Ovidrel® 250 µg. La eficacia de Ovidrel® 250 µg fue clínica y estadísticamente equivalente a la eficacia del producto aprobado de hCG derivada de la orina.

En la Tabla 7 se resumen los resultados de las pacientes que recibieron Ovidrel® 250 µg.

Tabla 7: Resultados de eficacia del tratamiento con r-hCG en pacientes sometidas a IO (estudio 8209)

Parámetro	Ovidrel® 250 µg (n=99)
Tasa ovulatoria	91 (91,9%)
Tasa de embarazos clínicos ¹	22 (22%)

¹El embarazo clínico se definió como un embarazo para el cual se visualizó un saco fetal (con o sin actividad cardíaca) mediante ecografía en el día 35 a 42 tras la administración de hCG.

Con respecto a las 22 pacientes que lograron un embarazo clínico con Ovidrel® 250 µg, los desenlaces de los embarazos se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Desenlace de los embarazos logrados con r-hCG en pacientes sometidas a IO (estudio 8209)

Parámetro	Ovidrel® 250 µg (n=22)
Embarazos clínicos que no llegaron a término	7 (31,8%)
Nacimientos vivos	15 (68,2%)
Parto único	13 (86,7%)
Parto múltiple	2 (13,3%)

INDICACIONES Y USO

Ovidrel® Jeringa precargada (inyección de coriogonadotropina alfa) está indicado para la inducción de la fase final de la maduración folicular y la luteinización temprana en mujeres infértiles que han experimentado desensibilización hipofisaria y que recibieron un tratamiento previo suficiente con hormonas folículoestimulantes en el marco de un programa de tecnología de reproducción asistida (TRA), tal como la fertilización *in vitro* y la transferencia embrionaria. Ovidrel® Jeringa precargada también está indicado para la inducción ovulatoria (IO) y el embarazo en pacientes infértiles anovulatorias en las cuales la causa de la infertilidad es funcional y no se debe a una insuficiencia ovárica primaria.

Selección de pacientes:

- Antes de realizar un tratamiento con gonadotropinas, debe realizarse un examen ginecológico y endocrino integral. El examen ginecológico debe incluir una evaluación de la anatomía pélvica. Las pacientes con obstrucción tubárica deben tratarse con Ovidrel® Jeringa precargada solamente si participan en un programa de fertilización *in vitro*.
- Se debe descartar la insuficiencia ovárica primaria al medir la concentración de gonadotropina.
- También debe realizarse una evaluación adecuada para descartar el embarazo.
- Las pacientes en etapas reproductivas más avanzadas de su vida tienen una mayor predisposición a padecer carcinoma endometrial, además de una mayor incidencia

de trastornos anovulatorios. Siempre debe realizarse una evaluación diagnóstica integral de las pacientes que presenten hemorragias uterinas anormales u otros signos de anomalías en el endometrio antes de comenzar el tratamiento con FSH y con Ovidrel® Jeringa precargada.

- En la evaluación inicial, debe incluirse un examen del potencial de fertilidad del compañero.

CONTRAINDICACIONES

Ovidrel® Jeringa precargada (inyección de coriogonadotropina alfa) está contraindicado en mujeres que presentan lo siguiente:

- antecedentes de hipersensibilidad a preparaciones de hCG o a uno de sus excipientes;
- insuficiencia ovárica primaria;
- disfunción tiroidea o suprarrenal no controlada;
- lesión intracraneal orgánica no controlada, tal como un tumor hipofisario;
- hemorragia uterina anormal de origen desconocido (consulte el apartado "Selección de pacientes");
- quiste ovárico o agrandamiento de origen desconocido (consulte el apartado "Selección de pacientes");
- tumores dependientes de hormonas sexuales en el aparato reproductor y en los órganos accesorios;
- embarazo.

ADVERTENCIAS

Las gonadotropinas, como Ovidrel® Jeringa precargada (inyección de coriogonadotropina alfa), deben ser utilizadas únicamente por médicos expertos en problemas de infertilidad y su tratamiento. Al igual que otros productos de la hCG, Ovidrel® Jeringa precargada es una potente sustancia gonadotrófica capaz de provocar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) en mujeres con complicaciones pulmonares o vasculares o sin ellas. Los riesgos del tratamiento con gonadotropina deben contemplarse en mujeres con factores de riesgo de reacciones tromboembólicas, tales como antecedentes personales o familiares. El tratamiento con gonadotropinas exige un determinado compromiso de tiempo por parte de los médicos y de los profesionales sanitarios auxiliares, además de la disponibilidad de centros de control adecuados (consulte el apartado "Precauciones/Análisis de laboratorio"). La inducción ovulatoria segura y eficaz y el uso de Ovidrel® Jeringa precargada en las mujeres exigen el control de la respuesta ovárica con mediciones de la concentración sérica de estradiol y la realización de ecografías intravaginales en forma regular.

Hiperestimulación ovárica después del tratamiento con hCG:

Agrandamiento ovárico:

Se produce un agrandamiento leve a moderado de los ovarios, sin complicaciones, y posiblemente acompañado de distensión o dolor abdominal, en las pacientes tratadas con FSH y hCG. Por lo general, este agrandamiento disminuye sin tratamiento al cabo de dos o tres semanas. El control prudente de la respuesta ovárica puede minimizar aún más el riesgo de hiperestimulación.

Si los ovarios presentan un agrandamiento anormal el último día del tratamiento con FSH, no debe administrarse coriogonadotropina alfa en este curso del tratamiento. De esa manera, se reducirá el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO):

El SHEO es una afección distinta del agrandamiento de los ovarios sin complicaciones. El SHEO grave puede empeorar rápidamente (dentro de las 24 horas o de varios días) y convertirse en una afección seria. Se caracteriza por un aumento drástico y evidente en la permeabilidad vascular, que puede provocar una acumulación rápida de líquido en la cavidad del peritoneo, el tórax y, posiblemente, el pericardio. Las primeras señales de advertencia del desarrollo del SHEO son las siguientes: dolor pélvico intenso, náuseas, vómitos y aumento de peso. Con el SHEO se ha informado la siguiente sintomatología: dolor y distensión abdominal; síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea; agrandamiento grave de los ovarios; aumento de peso; disnea y oliguria. La evaluación clínica podría revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios electrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax, disnea aguda y reacciones tromboembólicas (consulte el apartado **“Complicaciones pulmonares y vasculares”**). En relación con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), se han informado anomalías transitorias en las pruebas funcionales hepáticas, las cuales pueden estar acompañadas de cambios morfológicos observados en la biopsia hepática.

El SHEO se ha presentado en 4 de 236 (1,7%) pacientes tratadas con Ovidrel® 250 µg durante los ensayos clínicos con TRA y en 3 de 99 (3,0%) pacientes tratadas en el ensayo clínico de IO. El SHEO se ha presentado en 8 de 89 (9,0%) pacientes tratadas con Ovidrel® 500 µg. Dos pacientes tratadas con Ovidrel® 500 µg desarrollaron SHEO grave.

El SHEO puede ser más grave y prolongado si la mujer está embarazada. El SHEO se desarrolla rápidamente. Por lo tanto, las pacientes deben recibir seguimiento durante un mínimo de dos semanas después de la administración de hCG. En la mayoría de los casos, el SHEO se manifiesta después de suspendido el tratamiento y llega a su punto máximo aproximadamente siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, el SHEO se resuelve espontáneamente cuando empieza la menstruación. Si hay indicios de un

posible desarrollo de SHEO antes de la administración de hCG (consulte el apartado **“Precauciones/Análisis de laboratorio”**), se debe suspender la administración de hCG.

Si se produce un SHEO grave, es necesario suspender el tratamiento con gonadotropinas y hospitalizar a la paciente.

Se debe consultar a un médico experimentado en el tratamiento de este síndrome o de desequilibrios de líquidos y electrolitos.

Partos múltiples: Al igual que con otros productos de la hCG, se han informado casos de embarazos partos relacionados con el tratamiento con Ovidrel®. Con el uso de TRA, el riesgo de partos múltiples es equivalente a la cantidad de embriones transferidos. Se produjeron partos múltiples en 17 de 55 nacimientos vivos (30,9%) en mujeres que recibieron Ovidrel® 250 µg en los estudios con TRA. En el ensayo clínico de inducción ovulatoria, 2 de 15 nacimientos vivos (13,3%) estuvieron vinculados con embarazos múltiples en mujeres tratadas con Ovidrel®. Debe informarse a la paciente respecto del posible riesgo de parto múltiple antes de comenzar el tratamiento.

Complicaciones pulmonares y vasculares: Al igual que con otros productos de la hCG, existe un posible riesgo de tromboembolia arterial.

PRECAUCIONES

Generales: Se debe tener precaución al realizar el diagnóstico de infertilidad de candidatas a recibir tratamiento con hCG (consulte el apartado **“Indicaciones y uso/Selección de pacientes”**). Tras descartar afecciones preexistentes, se detectaron elevaciones de la ALT en 10 (3%) de 335 pacientes tratadas con Ovidrel® 250 µg, 9 (10%) de 89 pacientes tratadas con Ovidrel® 500 µg y 16 (4,8%) de 328 pacientes tratadas con hCG derivada de la orina. Las elevaciones alcanzaron hasta 1,2 veces el límite superior a lo normal. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Información para las pacientes: Antes de comenzar el tratamiento con hCG, debe informarse a las pacientes respecto de la duración de este y de la necesidad de controlar su afección. También deben informarse los riesgos de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica y de partos múltiples (consulte el apartado **“Reacciones adversas”**).

Análisis de laboratorio: En la mayoría de los casos, el tratamiento de mujeres con FSH produce únicamente selección y desarrollo folicular. Cuando no haya un pico de hormona luteinizante endógena, se administra la hCG si, al controlar a la paciente, se detectan señales de un desarrollo folicular suficiente. Esto puede determinarse mediante ecografía solamente o en combinación con mediciones de las concentraciones séricas de estradiol. La combinación de la ecografía con la medición de las concentraciones séricas de estradiol resulta útil para controlar el desarrollo folicular y el momento de la activación ovulatoria, y también para la detección del agrandamiento de los ovarios y la reducción del riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica y de gestaciones múltiples. Se recomienda confirmar la cantidad de folículos en desarrollo mediante ecografía, ya que

los estrógenos séricos no indican la cantidad ni el tamaño de los folículos.

Las gonadotropinas coriónicas humanas pueden generar reacciones cruzadas en el radioinmunoanálisis de las gonadotropinas, especialmente de la hormona luteinizante. Cada laboratorio debe establecer el grado de reactividad cruzada con su ensayo de gonadotropinas. Los médicos deben informar al laboratorio que las pacientes están bajo tratamiento con hCG si se solicita el análisis de las concentraciones de gonadotropina.

Para confirmar la ovulación clínicamente, a excepción del embarazo, se evalúan los índices directos e indirectos de producción de progesterona. Los índices que se utilizan con mayor frecuencia son los siguientes:

1. aumento en la temperatura basal corporal;
2. aumento en la progesterona sérica y
3. menstruación después de un cambio en la temperatura basal corporal.

Al utilizarla en combinación con los índices de producción de progesterona, la ecografía ginecológica ayudará a determinar si se ha producido la ovulación. Las pruebas ecográficas de la ovulación pueden ser:

1. líquido en la cavidad rectouterina;
2. estigmas ováricos;
3. folículo colapsado;
4. endometrio secretor.

Para interpretar correctamente los índices ovulatorios, se requiere de un médico experimentado en la interpretación de este tipo de análisis.

Carcinogenia, mutagenia y alteración de la fertilidad: No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno de Ovidrel®. El análisis de la genotoxicidad *in vitro* de Ovidrel® en líneas celulares bacterianas y de mamíferos, los ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos y los micronúcleos de ratones in vivo no han dado indicios de defectos genéticos.

Embarazo: Categoría X de riesgo para el embarazo. Se observó muerte intrauterina y parto con dificultades en ratas preñadas que recibieron una dosis de hCG derivada de la orina (500 UI) tres veces superior a la dosis máxima para seres humanos de 10 000 unidades USP en función del área de superficie corporal.

Madres lactantes: Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana, se deben tomar precauciones al administrar hCG a mujeres lactantes.

Pacientes pediátricos: No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos: No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes geriátricos.

REACCIONES ADVERSAS

(consulte el apartado **ADVERTENCIAS**)

Se examinó la seguridad de Ovidrel® en cuatro estudios clínicos

en los que se trató a 752 pacientes, de las cuales 335 recibieron Ovidrel® 250 µg tras la selección folicular con gonadotropinas. Cuando a las pacientes inscritas en los cuatro estudios clínicos (tres con TRA y uno de IO) se les inyectó por vía subcutánea Ovidrel® o un producto aprobado de hCG derivada de la orina, el 14,6% (49 de 335 pacientes) del grupo de Ovidrel® 250 µg presentaron trastornos en el lugar de aplicación, a diferencia del 28% (92 de 328 pacientes) del grupo del producto aprobado de la u-hCG. Las reacciones adversas informadas tras el uso de Ovidrel® 250 µg, que se presentaron en al menos el 2% de las pacientes (independientemente de la causalidad), se detallan en la Tabla 9 (los tres estudios con TRA) y en la Tabla 10 (el único estudio de IO).

Tabla 9: Incidencia de las reacciones adversas de la r-hCG en pacientes que utilizan TRA (estudios 7648, 7927, 9073)	
Sistema orgánico	Ovidrel® 250 µg (n=236)
Término preferente	Tasa de incidencia % (n)
Al menos una reacción adversa	33,1% (78)
Trastornos en el lugar de la inyección	14,0% (33)
Dolor en el lugar de la inyección	7,6% (18)
Hematomas en el lugar de la inyección	4,7% (11)
Trastornos del aparato digestivo	8,5% (20)
Dolor abdominal	4,2% (10)
Náuseas	3,4% (8)
Vómitos	2,5% (6)
Términos secundarios (dolor posoperatorio)	4,7% (11)
Dolor posoperatorio	4,7% (11)

Las reacciones adversas que no figuran en la Tabla 9 y que se presentaron en menos del 2% de las pacientes tratadas con Ovidrel® 250 µg, independientemente de su relación causal con Ovidrel®, fueron las siguientes: inflamación y reacción en el lugar de la inyección; flatulencias; diarrea; hipo; embarazo ectópico; dolor mamario; hemorragia intermenstrual; hemorragia vaginal; lesión cervical; leucorrea; hiperestimulación ovárica; trastornos uterinos; vaginitis; molestias vaginales; dolor corporal; dolor de espalda; fiebre; mareos; dolor de cabeza; sofocos; malestar general; parestesias; erupción cutánea; inestabilidad emocional; insomnio; infección de las vías respiratorias superiores; tos; disuria; infección de las vías urinarias; incontinencia urinaria; albuminuria; arritmia cardíaca; candidiasis genital; herpes genital; leucocitosis; soplo cardíaco y carcinoma de cuello uterino.

Tabla 10: Incidencia de las reacciones adversas de la r-hCG en mujeres sometidas a inducción ovulatoria (estudio 8209)	
Sistema orgánico	Ovidrel® 250 µg (n=99)
Término preferente	Tasa de incidencia % (n)
Al menos una reacción adversa	26,2% (26)
Trastornos en el lugar de la inyección	16,2% (16)
Dolor en el lugar de la inyección	8,1% (8)
Inflamación en el lugar de la inyección	2,0% (2)
Hematomas en el lugar de la inyección	3,0% (3)
Reacción en el lugar de la inyección	3,0% (3)
Trastornos del aparato reproductor (femenino)	7,1% (7)
Quiste ovárico	3,0% (3)
Hiperestimulación ovárica	3,0% (3)
Trastornos del aparato digestivo	4,0% (4)
Dolor abdominal	3,0% (3)

Otras reacciones adversas que no figuran en la Tabla 10 y que se presentaron en menos del 2% de las pacientes tratadas con Ovidrel® 250 µg, independientemente de su relación causal con Ovidrel®, fueron las siguientes: dolor mamario; flatulencias; distensión abdominal; faringitis; infección de las vías respiratorias superiores; hiperglucemia y prurito.

Se informaron las presentes reacciones clínicas subsiguientes a embarazos producidos gracias al tratamiento con hCG en estudios clínicos controlados:

1. aborto espontáneo;
2. embarazo ectópico;
3. parto prematuro;
4. fiebre posparto;
5. anomalías congénitas.

De los 125 embarazos clínicos informados tras el tratamiento con FSH y Ovidrel® 250 µg o 500 µg, tres de ellos estuvieron vinculados con una anomalía congénita del feto o del recién nacido. Entre las pacientes tratadas con Ovidrel® 250 µg, se detectó malformación del cráneo en el feto de una mujer y una anomalía cromosómica (47, XXX) en otro. Según los investigadores, estos efectos no presentaron relación probable o conocida con el tratamiento. Estos tres efectos representan una incidencia de las malformaciones congénitas importantes del 2,4%, cifra que coincide con la tasa informada para los embarazos producidos de forma natural o mediante concepción asistida. En una mujer que recibió Ovidrel® 500 µg, un nacimiento en un parto de trillizos se vinculó con síndrome de Down y con comunicación interauricular. Este efecto no se consideró relacionado con el fármaco experimental.

Anteriormente, se han informado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con menotropina:

1. complicaciones pulmonares y vasculares (consulte el apartado **“Advertencias”**);
2. torsión anexial (como complicación del agrandamiento ovárico);
3. agrandamiento ovárico leve a moderado;
4. hemoperitoneo.

Ha habido pocos informes de neoplasias ováricas, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas a terapias con múltiples fármacos para inducción ovulatoria. Sin embargo, no se ha establecido la causalidad.

Experiencia tras la comercialización:

Además de las reacciones adversas informadas a partir de los ensayos clínicos, se han informado las siguientes reacciones durante el uso de Ovidrel® tras su comercialización. Debido a que estas reacciones corresponden a informes voluntarios de una población de tamaño incierto, no se pueden determinar de forma confiable ni la frecuencia ni la relación causal con Ovidrel®.

- Se han informado casos de reacciones alérgicas, como reacciones anafilácticas y erupciones cutáneas reversibles leves, en pacientes tratadas con Ovidrel® desde su lanzamiento en el mercado. Se desconoce la relación causal.
- Se han informado reacciones tromboembólicas tanto relacionadas como no relacionadas con el síndrome de hiperestimulación ovárica (consulte el apartado **“ADVERTENCIAS”**).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso subcutáneo

Mujeres infértiles sometidas a un tratamiento con tecnologías de reproducción asistida (TRA)

Ovidrel® Jeringa precargada de 250 µg debe administrarse un día después de la última dosis del agente folículoestimulante. Ovidrel® Jeringa precargada no debe administrarse hasta determinar un correcto desarrollo folicular mediante la medición del estradiol sérico y una ecografía intravaginal. Debe suspenderse la administración en casos en los que exista una respuesta ovárica excesiva, confirmada mediante un agrandamiento ovárico clínicamente significativo o una producción excesiva de estradiol.

Mujeres infértiles sometidas a inducción ovulatoria (IO)

Ovidrel® Jeringa precargada no debe administrarse hasta determinar un correcto desarrollo folicular mediante la medición del estradiol sérico y una ecografía intravaginal. Ovidrel® Jeringa precargada de 250 µg debe administrarse un día después de la última dosis del agente folículoestimulante. Debe suspenderse la administración de Ovidrel® Jeringa precargada en casos en los que exista una respuesta ovárica excesiva, confirmada mediante un desarrollo multifolicular, un agrandamiento ovárico clínicamente significativo o una producción excesiva de estradiol.

Instrucciones para la administración de Ovidrel® Jeringa precargada:

Ovidrel® Jeringa precargada se debe utilizar para una única inyección subcutánea. Todo el material que no se use debe desecharse.

Las pacientes pueden autoinyectarse Ovidrel® Jeringa precargada. Siga estas instrucciones para inyectar Ovidrel® Jeringa precargada.

Paso 1: Lávese bien las manos con agua y jabón.

Paso 2: Limpie bien el lugar de la inyección.

Póngase cómoda, ya sea sentada o recostada. Limpie bien el lugar de la inyección en el abdomen con un paño embebido en alcohol y deje que se seque al aire.

Paso 3: Colóquese la inyección.

Quite cuidadosamente la tapa de la aguja de la jeringa. No toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie. Inyecte la dosis recetada como se lo haya indicado su médico, enfermero o farmacéutico.

Paso 4: Quite lentamente la aguja.

Deseche la aguja y la jeringa en el envase de seguridad. Colóquese una gasa sobre el lugar de la inyección. Si sangra, aplique una presión leve. Si el sangrado no se detiene en unos pocos minutos, coloque un trozo de gasa limpia sobre el lugar de la inyección y cúbralo con una venda adhesiva.



Paso 5: Almacene el producto y limpie.

Recuerde que los materiales para la inyección deben mantenerse estériles y no son reutilizables.

CÓMO SE SUMINISTRA

Ovidrel® Jeringa precargada (inyección de coriogonadotropina alfa) se suministra en una jeringa estéril precargada con una única dosis líquida de 1 ml. Cada jeringa precargada de Ovidrel® contiene 0,515 ml compuestos por 257,5 µg de coriogonadotropina alfa; 28,1 mg de manitol; 505 µg de ácido O-fosfórico al 85%; 103 µg de L-metionina; 51,5 µg de poloxámero 188; hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para inyección. Todos estos componentes permiten administrar 250 µg de coriogonadotropina alfa en 0,5 ml.

El envase combinado viene en la siguiente presentación:

- 1 jeringa precargada que contiene 250 µg de Ovidrel® Jeringa precargada, NDC 44087-1150-1.

Almacenamiento: Ovidrel® Jeringa precargada debe almacenarse en el refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) antes de administrarse a la paciente. La paciente debe almacenar la jeringa precargada en el refrigerador para poder usar el producto hasta la fecha de vencimiento que figura en la jeringa o en la caja. Se puede

almacenar Ovidrel® Jeringa precargada durante un máximo de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C) (77 °F), pero en ese caso debe usarse dentro de esos 30 días.

Protéjalo de la luz.

Guarde el producto en el envase original. Deseche el material sin usar.

Venta exclusiva bajo receta

Fabricado para:

EMD Serono, Inc. Rockland, MA 02370

Septiembre de 2014