



RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: BRAVELLE®
(urolitropina)

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable.

Fortaleza: 75 UI/mL.

Presentación: 1. Estuche con 5 frascos de liofilizado y 5 ampolletas de disolvente.
2. Estuche con 10 frascos de liofilizado y 10 ampolletas de disolvente.
3. Estuche por 1 frasco de liofilizado y una ampolleta de disolvente.

Titular del Registro Sanitario, país: Ferring GmbH, Kiel. Alemania.

Fabricante, país: 1. Instituto Massone S.A., Buenos Aires, Argentina.
Ingrediente Farmacéutico Activo.

2. Ferring GmbH, Wittland 11 24109 Kiel, Alemania
Liofilización
Producto Terminado.

3. Haupt Pharma Wülfing GmbH, Bethelner
Landstraße 18, 312028 Gronau/Leine, Lower
Saxony, Alemania.
Disolvente

4. Ferring SA, México
Acondicionador

Número de Registro Sanitario: B-13-142-G03

Fecha de Inscripción: 15 de Octubre de 2013

Composición:

Cada bulbo de liofilizado contiene:

Urolitropina	75 UI
Monohidrato de Lactosa	21 mg
Heptahidrato dibásico de fosfato de sodio	
Polisorbato 20	
Ácido Fosfórico al 85% como solución 1M	
Heptahidrato dibásico de fosfato de sodio como solución 1M	
Agua para inyección	

Cada ampolla de disolvente contiene:

Nitrógeno

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico diluido (10% m/m)

Agua para inyección

Plazo de validez: 24 meses.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones médicas:

- Anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples por técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo fertilización in vitro/ transferencia embrionaria (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Contraindicaciones:

BRAVELLE® está contraindicado en mujeres que tienen: Tumores de las glándulas: hipófisis o hipotálamo, Carcinoma ovárico, uterino o mamario, Embarazo o lactancia, Hemorragia ginecológica de etiología desconocida, Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes usados en la fórmula.

En los siguientes casos el resultado del tratamiento probablemente no sea favorable, por consiguiente BRAVELLE® no deberá administrarse: Falla ovárica primaria, Quistes ováricos o crecimiento ovárico, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico.

Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo, Fibromas de útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones:

BRAVELLE® sólo se deberá utilizar bajo la supervisión de médicos que están completamente familiarizados con los problemas de la infertilidad y su manejo.

La terapia con gonadotrofinas requiere de un cierto compromiso de tiempo por parte de los médicos y de los profesionales de la salud auxiliares, así como la disponibilidad de instalaciones de supervisión apropiadas.

La primera inyección de BRAVELLE® debe aplicarse únicamente bajo estricta supervisión médica.

Antes de iniciar el tratamiento, se valorará adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y se evaluarán las presuntas contraindicaciones para el embarazo. En particular, deben evaluarse: hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y se brindará el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se someten a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para la infertilidad anovulatoria o a procedimientos de ART, pueden experimentar crecimiento ovárico o desarrollar hiperestimulación. El apego a las dosis y al régimen de administración de BRAVELLE® recomendados y el monitoreo cuidadoso del

tratamiento minimizará la incidencia de dichos eventos. La interpretación certera de los índices de desarrollo y de maduración folicular requiere de un médico que posea experiencia en la interpretación de las pruebas relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un trastorno médico distinto al crecimiento ovárico no complicado. OHSS es un síndrome que se puede manifestar con diferentes grados de severidad. Éste comprende un crecimiento ovárico considerable, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular la cuál puede resultar en una acumulación de líquido peritoneal, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Los siguientes síntomas se pueden observar en casos severos de OHSS: dolor abdominal, distensión abdominal, crecimiento ovárico severo, aumento de peso, disnea, oliguria, y síntomas gastrointestinales incluyendo náusea, vómito y diarrea. La evaluación clínica puede manifestar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax, edema agudo pulmonar, y eventos tromboembólicos.

La respuesta ovárica excesiva del tratamiento con gonadotropina rara vez se convierte en OHSS al menos que la hCG sea administrada para inducir la ovulación. Por consiguiente en casos de OHSS es prudente aplazar la hCG y avisar al paciente que se contenga del contacto sexual o que use métodos de barrera cuando menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas y varios días) a un serio padecimiento médico, debido a eso los pacientes deben llevar seguimiento, por lo menos dos semanas después de la administración de hCG

El apego a las dosis y al régimen de administración de BRAVELLE® recomendados y el monitoreo cuidadoso del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y del embarazo múltiple. En ART, la aspiración de todos los folículos previo a la ovulación puede reducir la incidencia de la hiperestimulación.

OHSS puede ser más severo y más prolongado si ocurre el embarazo. Además, OHSS ocurre después de que el tratamiento hormonal haya sido suspendido y alcanzar su máxima severidad alrededor de 7 y 10 días de continuar el tratamiento. Usualmente, el OHSS resuelve espontáneamente con la aparición de la menstruación.

Si ocurre OHSS severo, el tratamiento con gonadotropina debe suspenderse si la enfermedad progresa, el paciente debe hospitalizarse y la terapia específica para OHSS debe iniciarse.

El síndrome ocurre con alta incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Embarazo múltiple

El embarazo múltiple, en especial si el número de fetos es alto, conlleva un riesgo cada vez mayor de resultados maternos y perinatales adversos.

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación con gonadotropinas, la incidencia de embarazos múltiples se ve aumentada comparada con la concepción natural. La mayoría de las concepciones múltiples son gemelares. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda el control cuidadoso de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidas a procedimientos de ART el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente al número de embriones implantados, su calidad y la edad de la paciente.

La paciente deberá ser advertida del riesgo potencial de partos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o por aborto es superior en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para ART que en la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con un antecedente de enfermedad tubárica presentan riesgo de un embarazo ectópico, tanto si el embarazo se logró por concepción espontánea como mediante un tratamiento para la fertilidad. Se informó la prevalencia del embarazo ectópico luego de practicar la IVF del 2 al 5% comparado con el 1 a 1.5% en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han informado neoplasias de ovario y otros del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que se habían sometido a múltiples regímenes farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. No se ha establecido aún si el tratamiento con gonadotrofinas aumenta o no el riesgo basal de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformación congénita

La prevalencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente mayor que las concepciones espontáneas. Se cree que esto se debe a las diferencias en las características de los padres (por ejemplo la edad de la madre, las características de los espermatozoides) y embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar eventos tromboembólicos, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, pueden tener un riesgo cada vez mayor de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotrofinas. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotrofinas necesitan ser evaluados contra los riesgos. Sin embargo se debe notar, que el embarazo en si mismo además conlleva un riesgo cada vez mayor de fenómenos tromboembólicos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

BRAVELLE[®], es una potente sustancia gonadotrófica capaz de causar reacciones adversas leves a severas.

En las mujeres, el empleo seguro y eficaz de BRAVELLE® exige el monitoreo de la respuesta ovárica mediante ecografía, sola o preferentemente en combinación con la determinación de los niveles séricos de estradiol, a intervalos regulares. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de la FSH, con una respuesta pobre a la FSH en algunas pacientes. Se deberá emplear la dosis mínima efectiva en relación con el objetivo del tratamiento.

En ensayos clínicos aún no ha sido investigada la exposición repetida a BRAVELLE®.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente durante el tratamiento con BRAVELLE® en las pruebas clínicas son cefalea, dolor abdominal, ambas ocurrieron en el 10% de las pacientes seguidos por náusea, hemorragia vaginal, distensión abdominal y OHSS, cada una ocurrió del 5 al 9% de las pacientes.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas que ocurren en más del 1% de las pacientes tratadas con BRAVELLE® en las pruebas clínicas de acuerdo con la clase de órgano y la frecuencia

Clase de Órgano	Muy Común (>1/10)	Común (>1/100, <1/10)
Infecciones e infestaciones	-	Infección del tracto urinario, nasofaringitis
Alteraciones en el Sistema Nervioso	Cefalea	-
Alteraciones Vasculares	-	Eritema
Alteraciones Gastrointestinales	Dolor abdominal	Náuseas, vómito, distensión abdominal, malestar abdominal, diarrea, constipación
Alteraciones en piel y tejido subcutáneo	-	Salpullido
Alteraciones musculoesqueléticas y de tejido conectivo	-	Espasmos musculares
Alteraciones del Sistema reproductivo y mama	-	Hemorragia vaginal, OHSS, dolor pélvico, presión en el pecho, secreción vaginal
Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración	-	Dolor, reacción y dolor en el sitio de la inyección (rubor, hematoma, tumefacción y/o escozor)

Pueden presentarse complicaciones del OHSS, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica puede ocurrir.

Las reacciones alérgicas cutáneas, localizadas o generalizadas o la hipersensibilidad del tipo de efecto retardado se reportaron con el uso de preparaciones con gonadotropinas

Posología y modo de administración:

Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación

uniforme. La dosis, por lo tanto debe ajustarse individualmente de acuerdo a la respuesta ovárica. Esto último requiere monitoreo de la respuesta ovárica mediante ecografía sola o preferentemente en combinación con la determinación de los niveles de estradiol. BRAVELLE® puede administrarse sólo o en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para controlar la hiperestimulación ovárica. No existe experiencia de pruebas clínicas con el uso de BRAVELLE® en combinación con antagonistas de GnRH en esta indicación. Las recomendaciones sobre la dosis y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo actual de tratamiento.

La experiencia de ensayos clínicos con BRAVELLE® está basada en un ciclo de tratamiento en ambas indicaciones.

Modo de preparación:

BRAVELLE® está destinado a ser inyectado subcutáneamente (SC). Se pueden disolver hasta 6 frascos del polvo en el disolvente que es proporcionado.

Uso en el embarazo y lactancia:

BRAVELLE® está contraindicado en mujeres embarazadas o lactantes. La información sobre embarazos expuestos son insuficientes.

Efectos en la conducción de vehículos / maquinarias: no hay información disponible.

Sobredosis:

Se desconocen los efectos de una sobredosis, no obstante se puede esperar que se presente el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Propiedades farmacodinámicas:

BRAVELLE® contiene una preparación altamente purificada de la hormona folículo estimulante (FSH) urinaria extraída de la orina de las mujeres posmenopáusicas. La FSH estimula el crecimiento y el desarrollo folicular ovárico así como también la producción esteroides gonadales en mujeres que no tienen falla ovárica primaria.

La composición de la isoforma de la FSH altamente purificada en BRAVELLE® despliega más isoformas básicas que otras preparaciones de urofolitropina, y es similar a aquella observada para las preparaciones recombinantes de FSH. De acuerdo a los datos de los ensayos clínicos, las respuestas farmacodinámicas asociadas con el tratamiento con BRAVELLE® no difieren de aquellas asociadas con FSH recombinante cuando se administra por la misma vía. Después de la administración SC, se halló de forma similar la respuesta folicular, los niveles pico de estradiol, el número de oocitos recuperados y el número de oocitos maduros tanto con BRAVELLE® como con FSH recombinante, sin diferencias en la dosis total de FSH o la duración del tratamiento.

El tratamiento con BRAVELLE® generalmente es seguido por la administración de hCG para inducir la maduración final del folículo y la ovulación.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Luego de la administración SC de dosis única de BRAVELLE® las concentraciones máximas de FSH se alcanzaron dentro de las 21 horas. El estado de equilibrio se observó después de 4 a 5 días. Después de 7 días de administración repetida, las concentraciones máximas de FSH se alcanzaron a las 10 horas de aplicada la inyección.

Luego de la administración SC de dosis única de BRAVELLE®, la vida media de eliminación de FSH fue de 41 horas. Después de 7 días de administración repetida, la vida media de eliminación de FSH fue de 30 horas para la vía SC.

Después de 7 días de la dosificación con BRAVELLE® SC, la Cmax de FSH fue 11,1 UI/L y el estado de equilibrio de FSH AUC fue 235 UI/L *h. La farmacocinética de BRAVELLE® en pacientes con insuficiencia hepática y renal aún no ha sido investigada.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Unir la aguja de reconstitución con la jeringa, romper la ampolleta de vidrio por la marca y extraer todo el contenido, inyectar el disolvente provisto al vial con polvo liofilizado. El polvo se debe disolver dentro de dos minutos en una solución clara, si no es así, gire el vial suavemente entre las manos hasta que la solución sea clara, la agitación vigorosa se debe evitar. Administrar inmediatamente después de la reconstitución. Cualquier producto sin usar o deshecho, debe ser desechado.

Se pueden disolver hasta 6 frascos del polvo en el disolvente que es proporcionado.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 12 de Mayo de 2016.