

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CHORAGON®. (Gonadotropina coriónica humana).
Forma farmacéutica:	Liofilizado para inyección IM.
Fortaleza:	5 000 UI.
Presentación:	Estuche por 3 bulbos de vidrio incoloro de liofilizado y 3 ampollas de vidrio incoloro de disolvente
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FERRING GMBH, Kiel, Alemania
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. INSTITUTO MASSONE S.A., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Ingrediente farmacéutico activo. 2. FERRING GMBH, Kiel, Alemania. Producto terminado. 3. HAUPT PHARMA WÜLFING GMBH, Gronau, Alemania. Disolvente. 4. FERRING-LECIVA A.S., Vestec, Republica Checa. Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	B-13-026-G03
Fecha de Inscripción:	5 de marzo de 2013.
Composición:	
Cada bulbo de liofilizado contiene:	
Gonadotrofina coriónica humana	5 000 UI
Lactosa monohidrato	20 mg
Cada ampolla con 1 mL de disolvente contiene:	
Cloruro de Sodio	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:Tratamiento*Ginecología*

En mujeres con anovulación u oligovulación: para precipitar la ovulación y la inducción de luteinización tras la estimulación del crecimiento folicular.

Para los programas de tecnología de reproducción asistida (TRA) como la fertilización in vitro: precipitación de la madurez folicular final y la luteinización tras la estimulación del crecimiento folicular.

Población pediátrica

Pubertad tardía en varones con hipogonadismo hipogonadotrófico concomitante.

Uso diagnóstico*Andrología*

Evaluación de la función de los testículos con hipogonadismo hipogonadotrófico antes del tratamiento de estimulación.

Población pediátrica

Diagnóstico diferencial de la criptorquidia y la anorquia.

Contraindicaciones:*General*

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Ginecología

Tumores de la glándula pituitaria o del hipotálamo; quistes en los ovarios o agrandamiento de los ovarios por motivos diferentes a la enfermedad ovárica poliquística; hemorragias ginecológicas de etiología desconocida; carcinoma en los ovarios, el útero o las mamas; embarazo extrauterino en los 3 meses anteriores; trastornos tromboembólicos activos y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

En las siguientes situaciones no se recomienda la administración de CHORAGON® debido a que es poco probable obtener un resultado favorable del tratamiento:

Insuficiencia ovárica primaria; malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo; miomas uterinos incompatibles con el embarazo y mujeres posmenopáusicas.

Población pediátrica y andrología

No se debe administrar CHORAGON® a pacientes con tumores dependientes de hormonas sexuales.

CHORAGON® solo debe indicarse para el tratamiento de testículos no descendidos por motivos orgánicos (hernia inguinal, cirugía en la región inguinal, testículo ectópico).

Precauciones:*Generales*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

El tratamiento con HCG aumenta la producción de andrógenos y la retención de líquidos. Se debe realizar un minucioso control de los pacientes con una enfermedad cardíaca o renal conocida, presión arterial elevada, epilepsia o migraña (también en la anamnesis), ya que la administración de CHORAGON® puede ser motivo de agravación y recurrencia de estas afecciones.

Tromboembolismo

Los pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos para eventos tromboembólicos, como antecedentes personales o familiares, obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, pueden tener un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotrofinas. En estos pacientes, se deben ponderar los beneficios de la administración de gonadotrofinas frente a los riesgos. Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí mismo también conlleva un mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

Ginecología

Antes de iniciar el tratamiento, se valorará adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y se evaluarán las contraindicaciones putativas para el embarazo. En especial, se deben evaluar los pacientes para detectar afecciones por hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia o tumores en la glándula pituitaria o el hipotálamo, y se debe indicar el tratamiento adecuado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Las pacientes que están realizando un tratamiento de estimulación del crecimiento folicular pueden tener un mayor riesgo de presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica, debido al desarrollo de múltiples folículos.

El SHO es un evento médico diferente al agrandamiento de los ovarios sin complicaciones. El SHO es un síndrome que puede manifestarse con crecientes grados de severidad. Una respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotrofinas rara vez causa el SHO, a menos que se administre HCG para activar la ovulación. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica es prudente no administrar HCG y recomendar a la paciente que use un método anticonceptivo de barrera o que se abstenga del coito hasta que haya comenzado el siguiente sangrado menstrual.

El SHO puede avanzar con rapidez (en el plazo de 24 horas) o tardar varios días en transformarse en un evento médico serio. La aparición temprana del SHO suele producirse durante los primeros 9 días posteriores a la activación de la maduración final de oocitos con HCG, mientras que la aparición tardía del SHO puede producirse al establecerse el embarazo. En general, el SHO se resuelve de forma espontánea al comienzo de la menstruación. El SHO puede ser más severo y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, se debe realizar un seguimiento de las pacientes durante al menos dos semanas luego de la administración de HCG.

Los signos y síntomas clínicos de SHO leves y moderados, que suelen resolverse de forma espontánea, incluyen problemas gastrointestinales (malestar abdominal, dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas, vómitos o diarrea), agrandamiento leve a moderado de los ovarios, aumento de peso, quistes ováricos. En los casos severos, la sintomatología incluye agrandamiento severo de los ovarios, disnea y oliguria. La evaluación clínica puede revelar valores elevados de esteroides sexuales en suero, hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios de electrolitos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax o dificultad respiratoria aguda. Se pueden presentar trastornos tromboembólicos y torsión ovárica como complicaciones raras de casos severos de SHO.

Para minimizar los riesgos de SHO, se recomienda realizar un control minucioso de la respuesta ovárica mediante ultrasonografía, por sí sola o en combinación con la determinación de los niveles de estradiol,

antes del tratamiento de estimulación para todas las pacientes y durante este. Cumplir con la dosis recomendada de CHORAGON®, el régimen de administración y un cuidadoso control de la terapia, minimizará la incidencia del SHO. En tratamientos con tecnología reproductiva asistida (TRA), la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia del SHO.

Si se presentan casos severos de SHO, se debe detener el tratamiento con gonadotrofinas si aún está en curso, se debe hospitalizar a la paciente e iniciar un tratamiento específico para el SHO.

El SHO tiene una mayor incidencia en pacientes con enfermedad ovárica poliquística (PCOD, por sus siglas en inglés).

Embarazo múltiple

El embarazo múltiple, en especial de alto grado, conlleva un mayor riesgo de desenlaces adversos para la madre y el recién nacido.

Las pacientes que están realizando un tratamiento de inducción de la ovulación con Gonadotrofinas tienen mayor probabilidad de un embarazo múltiple que las mujeres que conciben de forma natural. La mayor parte de las concepciones múltiples son mellizos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda realizar un control cuidadoso de la respuesta ovárica.

En pacientes que están realizando tratamientos con tecnología reproductiva asistida, el riesgo de embarazo múltiple se debe principalmente a la cantidad de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente acerca del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida gestacional

Las pacientes que están realizando tratamientos de estimulación del crecimiento folicular para someterse a un procedimiento con tecnología reproductiva asistida, registran una mayor incidencia de pérdida gestacional por aborto espontáneo o interrupción del embarazo que la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de obstrucción en las trompas de Falopio tienen mayor riesgo de embarazo ectópico, ya sea por concepción natural o mediante un tratamiento de fertilidad. Se ha informado que la prevalencia del embarazo ectópico luego de la FIV es del 2 al 5 %, en comparación con el 1 al 1,5 % en la población general.

Neoplasias del sistema reproductor

Se han informado neoplasias de ovarios u otras clases de neoplasias del sistema reproductor, tanto malignas como benignas, en mujeres que se realizaron tratamientos de fertilidad con diversos medicamentos. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotrofinas aumenta el riesgo inicial de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformación congénita

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de realizar un tratamiento con TRA puede ser levemente superior que luego de la concepción espontánea. Se cree que esto se debe a la diferencia en las características parentales (p. ej., la edad de la madre, las características del esperma) y a los embarazos múltiples.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Luego de la administración, el CHORAGON® puede interferir durante hasta 10 días con la determinación inmunológica de HCG en suero o en orina, lo que puede ocasionar un falso resultado positivo en una prueba de embarazo.

CHORAGON® contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por mL de disolvente. La administración de CHORAGON® puede arrojar resultados positivos en controles de dopaje.

La administración de CHORAGON® con fines de dopaje puede ser perjudicial para la salud.

Niños y adolescentes

Para prevenir el cierre prematuro de las epífisis o el desarrollo sexual temprano, la hCG debe usarse con precaución en los niños pre pubertos y la maduración esquelética debe controlarse regularmente. La HCG se asoció con signos de inflamación y aumento de la apoptosis de gametos en el tratamiento de testículos no descendidos en niños después del primer año de vida.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas se relacionan con la sobreestimulación de los ovarios, p. ej. el SHO. Dependen principalmente de la dosis y de la respuesta individual del paciente al tratamiento.

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los siguientes grados de frecuencia:

Muy común (1/10)

Común (1/100 a <1/10)

Poco común (1/1000 a <1/100)

Rara (1/10000 a <1/1000)

Muy rara (<1/10000)

Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ y $\leq 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad ^d
Trastornos del sistema endocrino	Ginecomastia ^a			
Trastornos metabólicos y nutricionales			Retención de electrolitos y agua	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, irritabilidad, inquietud	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza			
Trastornos vasculares		Bochornos ^b		Tromboembolismo ^c

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ y $\leq 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dolor abdominal, vómitos	Diarrea	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Exantema, acné vulgaris		Erupción, eritema, prurito
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas		SHO leve o moderado ^c , inflamación de las mamas, dolor testicular	SHO severo ^c	Sensibilidad en las mamas y mastalgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Reacción en el lugar de la aplicación de la inyección			Pirexia, fatiga, astenia

^a Datos bibliográficos informados en varones adolescentes.

^b Solo se han informado bochornos en varones.

^c Los signos y síntomas clínicos de SHO leves y moderados incluyen problemas gastrointestinales (malestar abdominal, dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas, vómitos o diarrea), agrandamiento leve a moderado de los ovarios, aumento de peso, quistes ováricos. Se han informado casos de ascitis, acumulación de líquido pélvico, derrame pleural, disnea, oliguria, trastornos tromboembólicos (arteriales y venosos) y torsión ovárica como complicaciones raras de casos severos de SHO.

^d Se han informado casos aislados de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluidos la reacción anafiláctica y el shock anafiláctico, junto con la sintomatología asociada.

Se puede observar un aumento en el tamaño del pene y de las erecciones debido a la mayor secreción de testosterona causada por la inducción, o un cambio proliferativo en la próstata.

De manera ocasional, los niños pueden presentar cambios emocionales menores, similares a los que ocurren al inicio de la pubertad. Estos cambios se limitan al curso del tratamiento.

Posología y modo de administración:

El tratamiento con CHORAGON® deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Ginecología

Mujeres anovulatorias u oligovulatorias: se administra un vial (5 000 UI) o dos viales (10 000 UI) de CHORAGON® entre 24 y 48 horas después de lograr la estimulación óptima de crecimiento folicular. Se recomienda que la paciente mantenga relaciones sexuales el mismo día de la aplicación de la inyección de CHORAGON® y al día siguiente.

Para los programas de tecnología de reproducción asistida, como la fertilización *in vitro*, se administra un vial (5 000 UI) o dos viales (10 000 UI) de CHORAGON® entre 24 y 48 horas después de la última administración de una preparación de FSH o GMH, es decir, al lograr la estimulación óptima de crecimiento folicular.

Andrología

Para evaluar la función de los testículos en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico, se administra 1 vial (5 000 UI) de CHORAGON® por única vez.

Población pediátrica

Para la inducción de la pubertad en niños con pubertad tardía, se administra 1 vial (5 000 UI) de CHORAGON® por semana durante un período de 3 meses.

Para realizar un diagnóstico diferencial en niños con criptorquidia y anorquía, se administra 1 vial (5 000 UI) de CHORAGON® por única vez.

CHORAGON® está diseñado para administración intramuscular. El polvo deberá ser reconstituido con el diluyente suministrado inmediatamente antes de usarlo.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción en humanos.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Teniendo en cuenta la indicación, no se debe administrar CHORAGON® durante el embarazo. Los ratones que recibieron HCG para inducir la ovulación presentaron una mayor mortalidad embrionaria dependiente de la dosis, en especial la pérdida pre-implante.

Lactancia

Teniendo en cuenta la indicación, no se debe administrar CHORAGON® durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han desarrollado estudios sobre los efectos de manejar y usar maquinarias. Sin embargo, es poco probable que CHORAGON® tenga influencia en la habilidad del paciente de manejar o usar maquinarias.

Sobredosis:

No se ha reportado caso alguno de sobredosis, sin embargo, existe la posibilidad de que el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS) pueda resultar de una sobredosis de CHORAGON®.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: G03GA01

Grupo farmacoterapéutico: G - hormonas sexuales y del sistema genitourinario, GO3 - hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, GO3G - gonadotrofinas y otros estimulantes de la ovulación, G03GA- gonadotrofinas coriónica.

La gonadotrofina coriónica humana (HCG) es una glicoproteína y representa la asociación entre una cadena beta y una alfa. La HCG se obtiene de la orina de la mujer embarazada y no es homogénea. Además, los medicamentos altamente purificados contienen varias fracciones que difieren del ácido siálico y en la acción biológica. La cantidad de HCG se indica en unidades de acción biológica.

El efecto hormonal de la gonadotrofina coriónica se basa en su habilidad para estimular la biosíntesis de esteroides sexuales en las gónadas (ovarios y testículos). La acción de la HCG es cualitativamente igual a la gonadotrofina pituitaria (hormona luteinizante, LH por sus siglas en inglés). Sin embargo, la HCG tiene una vida media significativamente más larga, que da como resultado una acción más fuerte en caso de administración acumulada.

Efectos farmacodinámicos

En los ovarios, la HCG estimula las células de la granulosa, la teca y las células del estroma o células lúteas para respaldar la producción de progesterona y estradiol. En las células de la granulosa de los folículos pequeños, altas dosis de HCG estimulan preferentemente la biosíntesis de estradiol, mientras

que en las células de la granulosa de los folículos maduros, dominantes o en las células de la granulosa luteinizante, altas dosis de HCG estimulan la biosíntesis de progesterona. Más aun, la HCG estimula la producción de péptidos biológicamente activos en el ovario que son importantes para la regulación de la reproducción (p. ej., inhibina, relaxina, prorrenina, inhibidor del activador del plasminógeno).

La administración de entre 5 000 UI y 10 000 UI de HCG a mujeres con folículos maduros (p. ej., luego de la estimulación con gonadotrofina o clomifeno) induce la ovulación cerca de 36 horas después de su inyección por vía intramuscular.

Eficacia y seguridad clínica

En las células de Leydig en los varones, la GCH estimula la producción de testosterona y otros esteroides como la 17-OH-progesterona y el estradiol. La administración única de 5000 UI de GCH a niños y varones adultos aumenta la secreción de testosterona de manera bifásica, lo que da como resultado una primera concentración máxima en plasma luego de 2 a 4 horas y una segunda concentración máxima luego de 3 a 4 días.

La cantidad máxima de estradiol en suero se alcanza aproximadamente 24 horas después de la administración de GCH. Este principio se utiliza para realizar un diagnóstico diferencial de criptorquidia, para diferenciar entre la criptorquidia y la anorquia. También se lo utiliza para evaluar la función de los testículos con hipogonadismo hipogonadotrófico

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

La HCG se administra mediante una inyección intramuscular. El nivel máximo de HCG en suero se alcanza luego de aproximadamente 10 horas (dependiendo de la dosis) y luego disminuye con una semivida de aproximadamente 30 horas.

Debido a la lenta eliminación, la HCG puede acumularse en suero después de varias inyecciones intramusculares (p. ej., aplicaciones diarias).

La HCG es eliminada por vía renal; entre un 10 y un 20 % puede encontrarse en su forma original en orina, mientras que el resto se excreta como fragmentos de beta-central.

Datos de seguridad preclínica

Los experimentos con ratones demostraron un aumento dependiente de la dosis en la mortalidad embrionaria anterior al implante y la mortalidad fetal post implante, fetos más pequeños, menos fetos por cría y un importante aumento de malformaciones congénitas (párpados abiertos, paladar hendido) luego de la administración de GCH para inducir la ovulación en el rango terapéutico.

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

El polvo liofilizado solamente debe reconstituirse con el disolvente suministrado en el paquete.

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante, este medicamento sobrante o los residuos derivados del mismo deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

La solución reconstituida no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2021-03-18.