

# **DINARON®**

## **GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (hCG) 5000 UI**

**POLVO LIOFILIZADO INDUSTRIA ITALIANA (DISOLVENTE)**

VENIA BAJO RECETA  
INDUSTRIA SUIZA

### **Composición**

DINARON® 5000 UI: cada frasco ampolla con polvo liofilizado contiene: Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG) 5000 UI

Excipientes: Lactosa monohidrato 20 mg. Ampolla disolvente: cada mililitro contiene: Cloruro de sodio 9,0mg, Agua para inyectable c.s.p. 1ml

### **Acción Terapéutica**

Acción gonadotrófica con predominio luteinizante.

### **Indicaciones Terapéuticas**

DINARON® está indicado cuando se deba activar la función de las gónadas; el éxito terapéutico depende de la capacidad funcional de las mismas. Los casos de hipersecreción de gonadotrofinas, que es un signo de la insuficiencia gonadal primaria irreversible, no responden a DINARON®.

En mujeres: inducción de la ovulación después del tratamiento con HMG (Gonadotrofina Menopáusica Humana, Menotropina) destinada a la maduración del Folículo Estimulante humana) en los siguientes casos de folículo; o después del tratamiento con FSH (Hormona esterilidad funcional:

- amenorrea primaria
- amenorrea secundaria crónica
- anovulación crónica

Además, DINARON® está indicado para el tratamiento de la esterilidad provocada por el acortamiento de la fase lútea del ciclo ya que induce una demora en la aparición de la hemorragia, prolonga la fase madura del cuerpo lúteo y, en consecuencia, las condiciones más favorables para la anidación. En pacientes con amenorrea crónica o anovulación crónica, el tratamiento con HMG-FSH/hCG sólo está indicado cuando un análisis de progesterona previo haya arrojado resultado negativo o cuando los tratamientos reiterados con inductores de la ovulación, como por ejemplo clomifeno, no haya sido exitoso.

En niños y hombres: criptorquidia, hipogonadismo hipogonadotrófico, pubertad tardía.

Es probable que el tratamiento de la criptorquidia con DINARON sea exitoso sólo si no existen lesiones testiculares congénitas primarias y si el canal inguinal está abierto.

En caso de hipogonadismo hipogonadotrófico, DINARON® está especialmente indicado para el eunucoidismo hipogonadotrófico debido a una deficiencia funcional del sistema diencefalohipofisario, donde el tejido testicular permanece en la etapa prepuberal del desarrollo. La combinación con la gonadotrofina menopáusica (HMG) también estimula la función tubárica de los testículos, con posibilidad de mejorar la fertilidad.

### **Propiedades farmacológicas**

Propiedades farmacodinámicas: La gonadotrofina coriónica humana es el ingrediente activo de DINARON® y es excretada por la placenta. Se extrae de la orina de las mujeres embarazadas.

Su actividad biológica es muy similar a la de la hormona luteinizante (LH), que produce el lóbulo anterior de la hipófisis y tiene una vida media considerablemente mayor, lo cual permite una actividad prolongada.

En las mujeres, DINARON® estimula la producción de estradiol y progesterona y actúa sobre la fase final de la maduración del folículo, promueve su ruptura y la excreción de estrógenos, lo cual mejora la función del cuerpo lúteo.

En los hombres, DINARON® estimula las células intersticiales de Leydig y la consiguiente secreción de andrógenos. En los niños afectados por criptorquidia induce la maduración del testículo subdesarrollado, el crecimiento del cordón espermático demasiado corto y el descenso del testículo.

DINARON® generalmente se administra de manera concomitante con la HMG o la FSH a mujeres con trastornos de la fertilidad o de manera simultánea (con la HMG) a hombres con trastornos de la fertilidad.

No hay evidencias de que la hCG actúe sobre el metabolismo de los lípidos o sobre la distribución de los tejidos adiposos o que tenga alguna influencia sobre el apetito.

En consecuencia, DINARON® no tiene indicaciones sobre el control del peso.

Propiedades farmacocinéticas: Con la administración de gonadotrofina coriónica por vía intramuscular, los niveles plasmáticos máximos de hCG se alcanzan al cabo de 2 a 6 horas (en función de la dosis administrada).

La gonadotrofina coriónica se elimina en 2 fases. La vida media biológica de la primera fase es de 8 a 12 horas aproximadamente, mientras que la de la segunda fase (más lenta) es de 23 a 37 horas.

La hCG se metaboliza en los riñones, en un porcentaje del 80 al 90%.

Debido a su eliminación lenta, la hCG puede acumularse cuando se la administra a intervalos cortos (por ej.: en forma diaria).

### **Posología y forma de administración**

DINARON® siempre debe inyectarse por vía intramuscular. La solución acuosa de las gonadotrofinas tiene una vida útil limitada. En consecuencia, DINARON® debe reconstituirse en el disolvente inmediatamente antes de su inyección.

Se debe desechar todo resto de solución.

En mujeres: Amenorrea primaria, amenorrea secundaria crónica, anovulación crónica: si los órganos genitales están sumamente subdesarrollados, es necesario comenzar con un tratamiento preliminar de varios meses de duración con una combinación de estrógenos progestágenos a fin de estimular el crecimiento y la vascularización del útero, las trompas de Falopio y la vagina.

La administración de gonadotrofinas se realiza en dos fases:

- Primera fase: inyección intramuscular de una dosis diaria de 75 UI de Gonadotrofina Menopausica (HMG) durante 7 a 12 días, hasta que el aumento de los estrógenos, la ecografía y los cambios del factor cervical indiquen la presencia de un folículo maduro (nivel plasmático de estradiol 1,1 a 2,9 pmol/ml = 300 a 800 pg/ml; diámetro del folículo principal 18 a 22 mm; puntaje cervical según Insler > 8 puntos de 12).

- Segunda fase: para inducir la ovulación se debe administrar una dosis única de 5000 a 10000 UI de DINARON por vía intramuscular, 24 a 48 horas después de la última dosis de HMG (o FSH). En general la ovulación se produce al cabo de 32 a 48 horas. Se le recomendará a la paciente que mantenga relaciones sexuales diariamente, desde el día anterior a la administración de DINARON hasta que se produzca la ovulación.

Si no se produce el embarazo, se puede repetir el tratamiento siguiendo el mismo método.

Esterilidad a causa del acortamiento de la fase lútea del ciclo:

5000 UI de DINARON por vía intramuscular, los días 21, 23 y 25 del ciclo.

En niños y hombres: Criptorquidia: el tratamiento debe instituirse antes de los dos años de edad, ya que después de esta edad la posición fisiológicamente anormal del testículo puede producir lesiones irreversibles, que se tornan más graves con el transcurso del tiempo. Por otra parte, no es recomendable comenzar un tratamiento hormonal en los recién nacidos antes de los tres meses de edad, ya que aún es posible que se produzca el descenso espontáneo de los testículos.

La duración recomendada del tratamiento es de 5 semanas (10 inyecciones):

-pacientes de 6 a 12 meses: 250 UI por vía intramuscular dos veces por semana

-pacientes de 1 a 6 años: 500 UI por vía intramuscular dos veces por semana

-pacientes mayores de 6 años: 1000 UI por vía intramuscular dos veces por semana

Si el tratamiento no resulta exitoso o si el éxito es sólo parcial, se lo puede repetir después de 2 a 3 meses (también después de 6 meses).

Si no se alcanza un éxito total después del segundo ciclo de tratamiento, será necesaria la corrección quirúrgica. Pubertad tardía: si la pubertad no ha comenzado a los 15 años de edad, el proceso de maduración de las gónadas se puede estimular con un ciclo de tratamiento con DINARON®, el cual induce la aparición de la pubertad y el desarrollo de las características físicas de la madurez.

Posología: 1000 UI por vía intramuscular dos veces por semana durante 8 a 12 semanas.

Si fuera necesario, el tratamiento puede repetirse después de 3 meses.

Hipogonadismo hipogonadotrófico: en general el tratamiento comienza con una dosis de 500 a 1000 UI de DINARON por vía intramuscular cada 2 días durante 4 a 6 semanas para lograr que las células de Leydig alcancen su plena madurez. Posteriormente, se deben administrar 500 UI de DINARON® por vía Intramuscular concomitantemente con 75 UI de FSH por vía intramuscular dos o tres veces por semana durante 3 meses o más.

Para controlar la respuesta al tratamiento se realiza un espermograma al menos una vez por mes. En ciertos casos, una vez inducida la espermatogenia es posible continuar el tratamiento solo con DINARON® a una dosis de 5000 UI por semana.

Si se detecta esterilidad en un caso de hipogonadismo secundario, es recomendable recurrir a tratamientos alternativos con un andrógeno para establecer y mantener un hábito viril.

### **Contraindicaciones**

En mujeres

- embarazo;
- esterilidad sin deterioro de la maduración folicular normal (por ej.: debido a factores tubáricos o cervicales);
- quistes ováricos no relacionados con el síndrome del ovario poliquístico;
- hemorragia uterina de etiología desconocida;
- hiperprolactinemia;
- carcinoma de ovario, endometrio o mama.

En hombres

- infertilidad no relacionada con el hipogonadismo hipogonadotrófico;
- tumores androgénicos, tales como carcinoma de próstata o de mama.

En ambos sexos:

Hipersensibilidad comprobada a la hCG o a otras gonadotropinas (HMG, FSH), hiperprolactinemia, tumor hipofisario, endocrinopatía tiroidea o suprarrenal no tratadas.

### **Advertencias y precauciones especiales de uso**

El tratamiento con hormonas gonadotróficas sólo debe realizarlo un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la fertilidad. El tratamiento sólo debe instituirse una vez que se hayan descartado otras causas de la infertilidad (mecánicas, inmunológicas o androgénicas).

En mujeres: DINARON® sólo debe administrarse después de la edad de la madurez sexual, ya que antes de la pubertad podría inducir una estimulación no deseada de los ovarios. Por otra parte, después ora par de la menopausia los ovarios dejan de ser sensibles a las gonadotropinas. Antes de comenzar el tratamiento con la HMG-FSH/MCG, la paciente deberá someterse a un examen ginecológico y endocrinológico. Se debe evaluar la fertilidad de la pareja y tanto la paciente como su pareja deben ser informados acerca de que el tratamiento implica un riesgo de hiperestimulación ovárica y el riesgo de embarazo múltiple o aborto espontáneo.

El tratamiento debe realizarse en un centro que cuente con el equipamiento adecuado.

La hiperestimulación ovárica se produce en el 5 a 6% de las pacientes tratadas con hormonas gonadotróficas, en la mayoría de los casos 7 a 10 días después de la administración de la hCG. El riesgo de hiperestimulación es particularmente elevado en las pacientes con ovarios poliquísticos (anovulación hiperandrogénica crónica). La brecha terapéutica entre una dosis suficiente y la hiperestimulación es muy estrecha.

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

El tratamiento con la HMG (o FSH) debe suspenderse de inmediato en los siguientes casos:

- si la concentración hormonal indica una excesiva reacción estrogénica (incremento del estradiol plasmático > 100 % en 2 a 3 días y/o una tasa > 4 pmol/ml  $\geq$  1100 pg/ml).
- si hay síntomas clínicos o ecográficos de hiperestimulación ovárica (diámetro de uno o más folículos > 22 mm).

En dichos ciclos de tratamiento está estrictamente contraindicado administrar una inyección de hCG.

La hiperestimulación ovárica se evidencia mediante un sustancial aumento de la permeación vascular que provoca una rápida acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, en el tórax y en el pericardio. En la mayoría de los casos se manifiesta 5 a 10 días después de la administración de la hCG. Hay tres grados de gravedad: leve, moderada y grave,

En caso de hiperestimulación leve (1° grado) acompañada por leve inflamación ovárica (tamaño de 5 a 7 cm) y por secreción excesiva de esteroides y dolor abdominal, el tratamiento no es necesario, pero se debe informar a la paciente y mantenerla bajo estricto control.

En caso de hiperestimulación moderada (2° grado) acompañada por quistes ováricos (tamaño de los ovarios de 8 a 10 cm) y malestar abdominal, náuseas y vómitos, se recomienda realizar una observación clínica o instaurar un tratamiento sintomático.

La hiperestimulación (frecuencia <2%), caracterizada por quistes ováricos de gran tamaño (tamaño de los ovarios >12 cm) y ascitis, hidrotórax, relajación abdominal sustancial, dolor abdominal, disnea, retención de sal, concentración sanguínea, aumento de la viscosidad sanguínea y agregación plaquetaria, puede poner en riesgo la vida de la paciente y requerir tratamiento hospitalario para compensar las funciones vitales y normalizar el volumen plasmático, la perfusión renal y el equilibrio electrolítico.

Se pueden formar quistes ováricos en las pacientes que padecen amenorrea a causa del síndrome de Stein-Leventhal. Esto puede provocar dolor abdominal de diversa intensidad y requerir la interrupción del tratamiento.

En sólo el 20% de las pacientes tratadas con gonadotrofinas se producen embarazos múltiples.

En la mayoría de los casos se trata de embarazo gemelar.

El riesgo de embarazo múltiple durante el proceso de procreación con asistencia médica se relaciona con el número de ovocitos o embriones transferidos.

El porcentaje de abortos espontáneos es mayor que en los embarazos normales, pero es comparable al que se observa en las mujeres con trastornos de la fertilidad. El riesgo de embarazo ectópico es mayor, particularmente en las pacientes con patologías tubáricas previas.

En hombres: En pacientes con síndrome de Klinefelter, el cual está acompañado por un aumento de la excreción urinaria de gonadotrofinas, el tratamiento con DINARON® no es exitoso.

Durante el tratamiento del hipogonadismo y del eunucoidismo hipogonadotrófico, especialmente en pacientes jóvenes, se debe realizar un examen clínico y endocrinológico para evitar un desarrollo excesivo de las gónadas. En caso de aparecer síntomas de pubertad precoz se debe suspender el tratamiento. Para evitar una posible desensibilización de las células de Leydig después del tratamiento con la hCG, se debe controlar el nivel de testosterona durante todo el ciclo de tratamiento y ajustar la posología en función del mismo.

Embarazo: categoría C. No se dispone de estudios controlados en animales y en mujeres embarazadas. La administración de la hCG en la primera etapa del embarazo a causa de insuficiencia lútea o después de la punción folicular y la transferencia embrionaria ayuda al desarrollo del endometrio en la fase de la periimplantación.

No hay indicaciones para la hCG más allá de estas aplicaciones.

Lactancia: se desconoce si la hCG se excreta a través de la leche materna y cuáles serían los efectos para los lactantes. Este fármaco no tiene indicaciones relativas en mujeres en periodo de lactancia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción: no se han informado hasta el momento interacciones con otros fármacos.

### **Reacciones adversas**

En raros casos se observaron los siguientes efectos colaterales: cefaleas, irritabilidad, cansancio, inquietud, depresión y dolor en el sitio de aplicación de la inyección. Se han observado reacciones alérgicas a la gonadotropina corionica. Ocasionalmente, el tratamiento reiterado con hCG puede dar origen a la formación de anticuerpos y también puede ser la causa del fracaso terapéutico.

En el hombre, el efecto androgénico de altas dosis de DINARON® puede producir edemas. En dichos casos, pero especialmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca latente, hipertensión y migraña (informadas en la anamnesis), asma o epilepsia, DINARON® debe administrarse con precaución y sólo en dosis bajas.

Todas las complicaciones graves que se producen durante el tratamiento con gonadotropinas generalmente se deben, en las mujeres, a la hiperestimulación ovárica y son de causa androgénica en el hombre.

En raros casos, se han asociado tromboembolia arterial y oclusiones vasculares periféricas y cerebrales (por ej.: embolia, infarto pulmonar, accidente cerebrovascular) al tratamiento con la HMG/hCG y no han guardado relación con la hiperestimulación ovárica.

### **Sobredosificación**

La toxicidad aguda de DINARON® es muy baja y no se han informado hasta el momento evidencias de sobredosis aguda. Sin embargo, la administración de dosis excesivas durante varios días puede provocar la aparición de un síndrome de hiperestimulación ovárica en las mujeres (ver Advertencias y precauciones especiales de uso) y de ginecomastia en los hombres, los cuales pueden ser persistentes en algunos casos.

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 ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento

### **Presentación**

DINARON® 5000 UI: Envases que contienen 1 frascos ampolla con polvo liofilizado + 1 ampolla con disolvente de 1 ml.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.180

Elaborado por:

Polvo liofilizado: IBSA Inst 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.,**

Av San Martín 4550, B1751AAP, Provincia de Bs As, Argentina, Tel.: 4003-6400.

Dirección Técnica: Sergio Berrueta, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 27/04/2005