

ALTERPURE®

PROGESTERONA 25 mg

Solución Inyectable s.c.

Venta bajo receta Industria Suiza

COMPOSICIÓN

ALTERPURE® 25 mg

Cada frasco ampolla (1,112 ml) contiene 25 mg de progesterona (concentración teórica: 22,48 mg/ml)

Excipientes: hidroxipropilbetadex, agua calidad inyectable c.s.

INDICACIONES

Alterpure® está indicado para apoyo en la fase lútea del tratamiento en programas de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), que no pueden utilizar o tolerar preparaciones vaginales.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Características farmacológicas

Código ATC: G03DA04

Hormona sexual y moduladora del sistema genital; progestágeno.

Mecanismo de acción:

La progesterona es un esteroide de aparición natural segregado por los ovarios, la placenta y las glándulas adrenales. En el caso de no haber suficiente estrógeno presente, la progesterona transformará un endometrio proliferativo en un endometrio secretorio. La progesterona es necesaria para preparar el endometrio para el implante de un embrión. Después de los implantes de embrión, la progesterona mantiene el embarazo.

Farmacocinética

Absorción:

Después de la administración subcutánea de una dosis única de 25 mg de ALTERPURE® en mujeres post menopáusicas sanas, se logró una $C_{\text{máx}}$ promedio de $50,7 \pm 16,3$ ng/ml una hora después de la administración. La disminución subsiguiente en la concentración de progesterona en plasma se produjo en dos fases, y doce horas después de la administración la concentración promedio fue $6,6 \pm 1,6$ ng/ml. En el rango de dosis entre 25 mg y 100 mg, la cinética de absorción de progesterona fue lineal según la dosis.

Los niveles en plasma en estado estable se lograron después de la administración subcutánea repetida de ALTERPURE® 25 mg/día después de 2 días. Los valores mínimos se midieron a $4,8 \pm 1,1$ ng/ml, con AUC de $346,9 \pm 419$ ng*h/ml.

Distribución:

En los seres humanos la progesterona está 96-99% unida a las proteínas séricas tales como albúmina (50-54%) o transcortina (43-48%), el resto está sin unir en el plasma. Debido a su solubilidad en grasas, la progesterona ingresa a las células a través de la difusión pasiva desde el flujo sanguíneo.

La progesterona atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades.

Metabolismo:

La progesterona es metabolizada principalmente en el hígado (a través de la reducción y la hidroxilación) y predominantemente en los pregnandiolos y pregnanolonas. Los metabolitos son conjugados en el hígado en glucurónidos y sulfatos.

Eliminación:

La eliminación tiene lugar principalmente en la forma de metabolitos (especialmente pregnane diol), principalmente a través de la orina y en menor grado a través de la bilis. Los metabolitos atraviesan un reciclado enterohepático.

La vida media de eliminación después de una única inyección de 25 mg de ALTERPURE® es de 13 +7 horas.

CONTRAINDICACIONES

No utilizar Alterpure® en casos de:

- Hipersensibilidad a la progesterona o a alguno de los componentes de este medicamento
- Aborto con sospecha de permanencia de algún tejido en la matriz
- Embarazos ectópicos
- Sangrado vaginal inusual
- Tumores hepáticos
- Disfunción hepática severa
- Tromboembolismo activo arterial o venoso o tromboflebitis severa o antecedentes de este tipo de eventos en la historia clínica
- Porfiria
- Ictericia idiopática, prurito severo o herpes gestationis durante un embarazo anterior
- Sospecha de cáncer de mama o del tracto genital
- Menores de 18 años de edad

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Antes de comenzar el tratamiento con Alterpure® el paciente y su pareja deben ser examinados por un médico para determinar las causas de la infertilidad y/o complicaciones del embarazo.

En caso de presentarse alguno de los siguientes síntomas o enfermedades, el tratamiento con Alterpure® se debe suspender de inmediato:

- Cualquier evento venoso o trombo embólico (distensión, dolor o hinchazón en las extremidades, dolor de pecho, disnea, entumecimiento en un brazo o una pierna)
- Nuevo comienzo o exacerbación de migrañas o dolores de cabeza frecuentes y con severidad fuera de lo habitual
- Trastornos repentinos de la percepción (trastornos de la visión, audición, perturbaciones sensoriales)
- Aparición de hemorragias o papiloedemas retinales
- Incremento de ataques epilépticos
- Incremento significativo de la presión arterial
- Parámetros hepáticos anormales, ictericia colestática, prurito generalizado
- Dolor severo del abdomen superior o agrandamiento del hígado
- Las hormonas sexuales pueden aumentar el riesgo de eventos trombo embólicos venosos y arteriales (tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, trombosis retinal). Para evitar estos tipos de complicaciones, se debe tener precaución con pacientes mayores de 35 años, con fumadores y con pacientes de riesgo arterioesclerótico. El paciente debe recibir instrucciones de consultar de inmediato a su médico ante síntomas de eventos tromboembólicos (por ej. hinchazón dolorosa de piernas, dolor repentino de pecho, distrés respiratorio).
- Se debe monitorear estrechamente a pacientes con historia clínica de depresión y considerar la interrupción del tratamiento en caso de empeoramiento de los síntomas.
- La abrupta interrupción del tratamiento con - progesterona puede llevar a un aumento de la ansiedad e inestabilidad en el estado de ánimo, así como una mayor susceptibilidad a las crisis.
- Debido a que la progesterona puede causar retención de fluidos, se debe monitorear estrechamente a pacientes con enfermedades que puedan ser exacerbadas (por ej. deterioro cardíaco o renal, epilepsia, migrañas, asma)
- En pocos casos, con el uso de preparaciones que contienen progestágeno, se observaron alteraciones benignas y, en menor número, malignas en el hígado, que ocasionalmente llevaron a hemorragia intraabdominal con riesgo de vida. En el caso de presentarse molestias

abdominales superiores severas, agrandamiento del hígado o hemorragia intraabdominal con el uso de Alterpure®, se debe incluir el diagnóstico diferencial para tumor de hígado.

- Se aconseja precaución en pacientes con deterioro hepático de leve a moderado. - Se ha informado una disminución de la tolerancia a la glucosa bajo tratamiento con preparaciones que combinan estrógenos y progestágenos. No se conoce el mecanismo para esta disminución. Se debe monitorear cuidadosamente a las mujeres diabéticas durante el tratamiento con progesterona.

Embarazo y Lactancia

Alterpure® está indicado para apoyo en la fase lútea en tratamiento por programas de tecnología Reproductiva Asistida (ART) en mujeres no fértiles (hasta la semana 12 de embarazo).

Se dispone de datos limitados e inconclusos respecto al riesgo de anomalías congénitas, incluidas malformaciones genitales en neonatos expuestos a progestágenos en el útero en recién nacidos varones.

Para las recomendaciones de dosaje de Alterpure® durante el embarazo, es de destacar que, basado en datos recientes disponibles sobre progestágenos, no se puede descartar con absoluta certeza que la administración de progestágenos en los comienzos del embarazo no cause hipospadias en varones recién nacidos.

Lactancia: La progesterona es excretada en la leche materna. No se debe usar Alterpure® durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios apropiados. La progesterona puede causar adormecimiento y/o mareos. Se debe informar a los pacientes que menoscaba la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Niños y adolescentes

El uso y la seguridad de Alterpure® en niños y adolescentes (de menos de 18 años) no se evaluaron hasta ahora. No se debe usar Alterpure® en niños y adolescentes menores de 18 años.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Alterpure® se debe administrar en forma subcutánea. Para minimizar el riesgo de daño en el tejido local, se debe inyectar lentamente en forma subcutánea en un ángulo de 45 a 90°. El paciente puede autoadministrarse la inyección. En este caso es esencial que haya recibido cuidadosas instrucciones de su médico.

La posología será establecida por el médico en cada caso, y la adecuará a la necesidad y al resultado de los controles. La dosis habitual es de una inyección diaria de 25 mg normalmente hasta las 12 semanas después del embarazo confirmado.

Niños y adolescentes: No se ha probado la inocuidad y eficacia de Alterpure® en niños y adolescentes. No hay indicaciones para este grupo etario.

Pacientes mayores: No hay datos clínicos para pacientes mayores de 65 años. No hay indicaciones después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática: No hay experiencias con el uso de Alterpure® en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, se sabe que el metabolismo de los progestágenos se lentifica con la insuficiencia hepática.

En caso de olvido de una dosis de Alterpure® no aplicar una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Aplicar la dosis tan pronto como se recuerde y proseguir como antes.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacciones clínicas con Alterpure®.

Las drogas que inducen el sistema citocromo hepático P-450-3A4 (por ej. barbitúricos, carbamazepina, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, ritonavir, topiramato, o productos a base de hierbas que contengan hierba de San Juan (*hypericum perforatum*) pueden aumentar la eliminación de progesterona y disminuir así su biodisponibilidad.

De manera inversa, los inhibidores de las enzimas citocromo P-450-3A4 (por ej. itraconazol, voriconazol, claritromicina, eritromicina) pueden disminuir el metabolismo y así aumentar la biodisponibilidad de la progesterona. Los progestágenos pueden inhibir el metabolismo de la ciclosporina. En consecuencia, esto puede incrementar los niveles de ciclosporina en plasma y el riesgo de toxicidad. Dado que la progesterona puede impactar en la regulación de la diabetes, puede que sea necesario un ajuste de la dosis de antidiabético (Ver Advertencias y Precauciones de Uso) No administrar Alterpure® al mismo tiempo que otro medicamento inyectable.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos observados en el estudio de la Fase III sobre n=339 pacientes con Alterpure® se enumeran a continuación de acuerdo al sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ocasionales ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($2/10.000$, $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos psiquiátricos:

Raros: cambios de ánimo

Sistema nervioso:

Muy frecuentes: dolores de cabeza (13,3%) Raros: mareos, adormecimiento

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: inflamación, dolor abdominal, náuseas, vómitos, constipación.

Piel:

Raros: prurito, exantema

Sistema reproductivo y trastornos en las mamas:

Muy frecuentes: sangrado vaginal (14,2%), espasmos uterinos (12,4%)

Frecuentes: secreción vaginal, molestias vulvovaginales (tales como prurito o inflamación vulvovaginal). Sensibilidad en las mamas, dolores, síndrome de sobreestimulación ovárica (OHSS)

Raros: inflamación o agrandamiento de las mamas y dolor en los pezones

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de la inyección, tales como dolor (49,6%), irritación (13,3%), prurito (12,1%) o inflamación (10,9%)

Frecuentes: hematoma en el lugar de la inyección, endurecimiento en el lugar de la inyección, fatiga

Raros: eritema, malestar general, dolor

Estando con otros preparados de progestágenos, los pacientes han informado los siguientes efectos adversos:

Reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas), aumento de peso, trastornos en el metabolismo de los lípidos, Reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas), aumento de peso, trastornos en el metabolismo de los lípidos, depresión, cambios en la libido, migrañas, insomnio, aumento de la presión sanguínea, deterioro hepático, ictericia, acné, alopecia, hirsutismo, urticaria, edema.

Se desconoce la magnitud de aparición de estos síntomas con el uso temporal (es decir, no más de 3 meses) de progesterona.

SOBREDOSIFICACION

Las dosis elevadas de progesterona pueden causar mareos, náuseas, vómitos y adormecimiento. No hay antídoto conocido. En el caso de sobredosis se indica tratamiento sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas TE (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Cada frasco ampolla de ALTERPURE contiene 25 mg de progesterona y se presenta en envases que contienen 7 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15-25 °C. No refrigerar o congelar.

Conservar en el embalaje original protegido de la luz.

Debe utilizarse inmediatamente después de la primera apertura. Cualquier solución sobrante debe desecharse.

No utilizar después de la fecha de vencimiento. No utilizar este medicamento si observa partículas en la solución o si la solución no es transparente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 58494

Elaborado en IBSA Institut Biochimique S.A.

Via Cantonale - Zona Serta 6814 Lamone (Suiza)

ALFASIGMA S.P.A. sita en Via Enrico Fermi, 1 65020, Alanno (PE), Italia.

Importado por **Eurofarma Argentina S.A.**,

Av San Martín 4550, B1751AAP,

Provincia de Bs As, Argentina, Tel.: 4003-6400.

Director Técnico: Sergio Berrueta, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: 11/10/2017