

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MERAPUR® 600 UI (Menotropina - gonadotropina postmenopáusica humana)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución para inyección SC, IM.
Fortaleza:	600 UI.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de polvo liofilizado, 1 jeringuilla prellenada con solvente, 1 aguja de reconstitución y 9 jeringuillas desechables plásticas para administración.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., Saint-Prex, Suiza.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	<ol style="list-style-type: none">1. INSTITUTO MASSONE S.A., Buenos Aires, Argentina. Ingrediente farmacéutico activo.2. FERRING GMBH, Kiel, Alemania. Producto terminado. Solvente.3. FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., Saint-Prex, Suiza. Acondicionador.
Número de Registro Sanitario:	B-16-179-G03.
Fecha de Inscripción:	11 de octubre de 2016.
Composición:	
Cada bulbo de polvo liofilizado contiene:	
Menotrofina altamente purificada	600 UI de FSH 600 UI de LH
Lactosa monohidrato	
Fosfato dibasico de sodio heptahidratado	
Polisorbato 20	
Cada jeringa prellenada contiene:	
Metacresol	3.63 mg
Agua para inyección	1.1 mL
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 36 meses. Producto reconstituido: 28 días
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar de 2 a 8°C. No congelar. Producto reconstituido: Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

MERAPUR® está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

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

Contraindicaciones:

MERAPUR® está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- Embarazo o lactancia.
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MERAPUR®:

- Insuficiencia ovárica primaria.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones:

MERAPUR® es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo. El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la mínima dosis efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de MERAPUR® debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento por infertilidad anovulatoria o para procedimientos por técnicas de reproducción asistida (ART) pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o

pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MERAPUR®, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO)

El SHEO es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El SHEO es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad. Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica. En casos severos de SHEO pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un SHEO a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El SHEO puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MERAPUR® recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las técnicas de reproducción asistida (ART), la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El SHEO puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Más frecuentemente, el SHEO se produce después de que se ha discontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7-10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el SHEO se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un SHEO severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas (si aún estuviese bajo tratamiento), la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico del SHEO.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad de ovario poliquístico.

Embarazo múltiple

Los embarazos múltiples, especialmente aquellos de alto orden, conllevan un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan técnicas de reproducción asistida (ART) se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente. Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por técnicas de reproducción asistida (ART) es mayor que en la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población general.

Neoplasias del sistema reproductor

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo de base de estos tumores en las mujeres infértiles. Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de técnicas de reproducción asistida (ART) puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (p. ej. edad materna, características del esperma) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas.

En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Advertencias especiales: Ver *Precauciones*.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MERAPUR® en los estudios clínicos son síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), dolor abdominal, cefaleas, reacciones en el sitio de inyección y dolor en el sitio de inyección, con una tasa de incidencia de hasta un 5%. La siguiente tabla muestra las principales reacciones adversas farmacológicas en mujeres tratadas con MERAPUR® en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistemas de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan como frecuencia no conocida.

<u>Clase de Sistema de Órganos</u>	<u>Común</u> (> 1/100 a ≤ 1/10)	<u>Poco común</u> (>1/1,000 a <1/100)	<u>Rara</u> (>1/10,000 a >1/1,000)	<u>No conocida</u>
Trastornos de los ojos				Trastornos visuales ^a
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, distensión abdominal	Vómito Malestar abdominal, Diarrea.		

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacción en el sitio de inyección	Fatiga		Pirexia, Malestar
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad ^c
Trastornos generales				Aumento de peso
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos				Dolor musculoesquelético ^d
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareo		
Desórdenes del sistema reproductivo	SHEO ^e , Dolor pélvico ^f	Quiste ovárico, Molestias en los senos ^g		Torsión ovárica ^e
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel			Acné, Sarpullido	Prurito, Urticaria
Trastornos vasculares		Sofocos		Tromboembolismo ^e

^a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver, así como trastornos visuales. ^b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección. ^c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados. ^d Dolor musculoesquelético incluyendo artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades. ^e En ensayos clínicos con MERAPUR® han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con SHEO tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de ascitis SHEO y acumulación de líquido pélvico han sido reportadas la disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica como complicaciones raras.

^f Dolor pélvico incluyendo dolor de ovarios y dolor anexial del útero

^g Molestias de los senos incluye dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

Posología y modo de administración:

El tratamiento con MERAPUR® debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración SC e IM.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MERAPUR® puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo a la enfermedad de ovario poliquístico):

El objetivo del tratamiento con MERAPUR® consiste en lograr el desarrollo de un único folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con MERAPUR® debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MERAPUR® es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Sobre la base del monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente.

Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de MERAPUR®.

Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IIU). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MERAPUR®, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (TRA):

En protocolos donde se utiliza la regulación descendente (*down-regulation*) con agonistas de la GnRH, el tratamiento con MERAPUR® debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con antagonistas de la GnRH, el tratamiento con MERAPUR® debe iniciarse en el 2 ó 3 día del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MERAPUR® es de 150-225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MERAPUR®, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MERAPUR®.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con MERAPUR®.

A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MERAPUR® con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MERAPUR® para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

MERAPUR® no debe administrarse en la misma inyección junto con otros productos, excepto con la urofolitropina (FSH) de Ferring, BRAVELLE®. Los estudios han demostrado que la administración conjunta de BRAVELLE® y MERAPUR® no alteran de manera significativa la bioactividad esperada.

Uso en embarazo y lactancia:

MERAPUR® está contraindicado en embarazo o lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y para utilizar maquinaria. Sin embargo, es improbable que MERAPUR® presente influencia alguna sobre la capacidad del paciente para conducir y utilizar maquinarias.

Sobredosis:

Se desconocen los efectos de una sobredosificación; no obstante, podría esperarse que ocurra una hiperestimulación ovárica.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: G03GA02

Grupo Farmacoterapéutico: G – sistema genitourinario y hormonas sexuales, G03 - hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, G03G - gonadotrofinas y otros estimulantes de la ovulación, G03GA – gonadotrofinas.

MERAPUR® contiene gonadotropina coriónica humana (hCG), una hormona natural presente en la orina de mujeres post menopáusicas y es el principal contribuyente a la actividad de LH.

La menotropina, que presenta actividad folículo - estimulante (FSH) y luteinizante (LH), induce el crecimiento y desarrollo de los folículos ováricos, así como también la producción de esteroides gonadales en mujeres que no presentan falla ovárica primaria.

La FSH es la hormona que primordialmente dirige el reclutamiento y crecimiento durante la foliculogénesis, mientras que la LH es importante para la esteroidogénesis ovárica y está relacionada con los eventos fisiológicos que conducen al desarrollo de un folículo pre-ovulatorio competente. El crecimiento folicular puede ser estimulado por la FSH en ausencia completa de LH, aunque resulta en el desarrollo de folículos anormales y se asocia con bajos niveles de estradiol y con la incapacidad para la luteinización frente a un estímulo ovulatorio normal.

En línea con la acción de la actividad de la LH en la potenciación de la esteroidogénesis, los niveles de estradiol asociados con el tratamiento con MERAPUR® son mayores que los que se obtienen con preparaciones de FSH recombinante, en los ciclos con downregulation (regulación descendente) de fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IVF/ICSI). Eso debe tenerse en consideración cuando se realice el monitoreo de la respuesta de las pacientes sobre la base de los niveles de estradiol. No se ha observado esta diferencia en los niveles de estradiol cuando se utilizan bajas dosis en protocolos de inducción de la ovulación en pacientes anovulatorias.

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

Se ha documentado el perfil farmacocinético de la FSH en MERAPUR®.

Luego de 7 días de dosis repetidas con MERAPUR® 150 UI en voluntarias sanas bajo regulación descendente, la concentración plasmática máxima de FSH (corregida con respecto a la línea de base) (promedio +/- SD) fue de 8.9 +/- 3.5 UI/litro y 8.5 +/- 3.2 UI/litro par las administraciones s.c. e i.m., respectivamente. Las concentraciones máximas de FSH se alcanzaron dentro de las 7 h en ambas vías de administración. Luego de la administración repetida, la FSH se eliminó con una vida media (promedio +/- SD) de 30 +/- 11 h y 27 +/- 9 h, para las vías s.c. e i.m., respectivamente. A pesar de la curva de concentración de LH vs. tiempo mostró un incremento en las concentraciones de LH luego

de la administración de MERAPUR®, la dispersión de los datos disponibles no permitió un análisis farmacocinético.

La menotropina se excreta principalmente por vía renal.

No se ha investigado la farmacocinética de MERAPUR® en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Toxicología

Se realizó un estudio de tolerancia local de 28 días, donde el solvente es una solución acuosa de m-cresol (3,3 mg/mL) (solvente actual) en conejos por ambas vías subcutánea e intramuscular. Los animales recibieron inyecciones diarias únicas de 0,75 mL/450 UI de MERAPUR® 600 UI por vía subcutánea o intramuscular, así como inyecciones de solución salina como control. Las dosis empleadas se basaron en las dosis humanas previstas. Se observó enrojecimiento e hinchazón mínimo a leve en los sitios de la inyección intramuscular tratados con MERAPUR®.

Se observó un enrojecimiento mínimo a moderado e hinchazón mínima a leve en todos los sitios de la inyección por vía subcutánea, más frecuentemente en aquéllos asociados a MERAPUR®.

Estos hallazgos son normales para las vías de administración parenterales. La histopatología de los sitios subcutáneos reveló un rango similar de reacciones locales tisulares para MERAPUR® y solución salina, aunque nuevamente existió una tendencia a que la inflamación fuese más pronunciada en los sitios de MERAPUR®. No existió evidencia alguna de lesiones al músculo tanto con MERAPUR® como con el solvente.

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

MERAPUR® 600 UI debe reconstituirse con el solvente provisto previo a su uso. La solución reconstituida sirve para múltiples inyecciones y puede utilizarse por hasta 28 días.

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Una vez reconstituido, eliminar cualquier solución sin usar después de 28 días.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2021-02-22