



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: HMG MASSONE® 75 UI.
(Gonadotrofina Menopáusica Humana)

Forma farmacéutica: Liofilizado para inyección IM-SC.

Fortaleza: Hormona Folículo Estimulante (FSH)-75 UI.
Hormona Luteinizante (LH) -75 UI.

Presentación: Estuche por 1 bulbo de liofilizado y 1 ampolleta de disolvente.
Estuche por 100 bulbos de liofilizado.
Estuche por 100 ampolletas de disolvente.

Titular del Registro Sanitario, país: INSTITUTO MASSONE S.A., Argentina.

Fabricante, país: Instituto Massone S.A., Argentina.
Ingrediente Farmacéutico Activo y formulación.
Laboratorios Rontag S.A., Argentina
Llenado, liofilización y envase.
M. R. Pharma S.A., Argentina
Elaboración y envase del disolvente.

Número de Registro Sanitario: B-10-116-G03.

Fecha de inscripción: 13 de Julio de 2010.

Composición:

Cada bulbo de liofilizado contiene:

Hormona folículo estimulante	75 UI
Hormona luteinizante	75 UI
Lactosa	20 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Cloruro de Sodio	8.5 mg
Agua para inyección	

Plazo de validez: 36 meses.

Condiciones de almacenamiento: Almacénese a temperaturas entre 2 y 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Acción terapéutica: HMG MASSONE® 75 UI es una asociación hormonal folicular y luteínica, de acción predominante folículo – estimulante

Mujeres: Trastornos ovulatorios o infertilidad anovulatoria. Incorrecta maduración folicular con consecuencias en el desarrollo del cuerpo lúteo. Inducción de la ovulación en tratamientos de reproducción asistida.

Hombres: Espermatogénesis anormal debida a hipogonadismo hipogonadotrófico primario o secundario.

Contraindicaciones:

El producto está contraindicado en individuos que hayan manifestado hipersensibilidad a la droga.

Mujeres:

No resulta aconsejable su empleo en pacientes con:

- 1) fallo ovárico precoz
- 2) Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- 3) Tumores hipofisarios
- 4) Carcinomas ovárico, uterino o mamario
- 5) Disfunciones tiroideas o adrenales
- 6) Quiste ovárico o agrandamiento no causado por el síndrome de ovario poliquístico.
- 7) Hipersensibilidad a la gonadotrofina menopáusica humana.
- 8) Embarazo.

Hombres:

No resulta aconsejable su empleo en pacientes con:

- 1) niveles normales de gonadotrofina, que indican una función pituitaria normal
- 2) niveles elevados de gonadotrofinas, que indican una falla testicular primaria
- 3) desordenes de infertilidad que no sea hipogonadismo hipogonadotrófico.

Precauciones:

En los tratamientos de inducción de la ovulación pueden darse embarazos múltiples. Se aconseja no aplicar HCG, ante la sospecha de hiperestimulación ovárica.

En raras ocasiones las mujeres pueden sufrir un excesivo agrandamiento ovárico, ascitis y efusión pleural que requiera internación. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento del paciente. Se han informado, partos múltiples de los cuales la mayoría son mellizos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

- 1) **Sobreestimulación ovárica:** Agrandamiento ovárico: un agrandamiento ovárico leve a moderado que puede estar acompañado por distensión y / o dolor abdominal se presenta en aproximadamente un 20 % de las pacientes tratadas que generalmente desaparecen en dos a tres semanas.

Deberá administrarse la dosis mas baja que permita lograr buenos resultados para minimizar el riesgo del agrandamiento ovárico en la mujer.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS): es un hecho medico diferente del agrandamiento ovárico sin complicaciones.

OHSS puede progresar rápidamente hasta convertirse en una grave complicación.

Se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular que puede ocasionar una rápida acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, tórax y pericardio.

Los primeros signos del desarrollo de OHSS son un fuerte dolor pélvico, náuseas, vómitos, aumento de peso y trastornos hepáticos. Tales síntomas aparecen aproximadamente en el 0.4 % de las pacientes cuando se administra la dosis recomendada y en 1.3 % de las pacientes cuando se administran dosis mayores que la recomendada. En paciente embarazada el OHSS es más común, más grave y más prolongado.

Si se manifiesta OHSS debe interrumpirse el tratamiento y hospitalizar al paciente.

El tratamiento es básicamente sintomático y consiste en reposo en cama, manejo de fluidos y electrolitos y analgésicos si fuera necesario.

- 2) **Complicaciones Pulmonares y Vasculares:** Se han informado casos de complicaciones pulmonares serias y trombosis intravascular. Las secuelas de dichos casos han incluido tromboflebitis venosa, embolia pulmonar, infarto pulmonar, oclusión pulmonar, cerebral y arterial en miembros. En raros casos las complicaciones han sido fatales.
- 3) **Partos múltiples:** aproximadamente en un 20 % de las pacientes tratadas puede presentarse partos múltiples, debiéndose informar a la pareja el potencial riesgo de gestaciones múltiples antes de iniciar el tratamiento.
- 4) **Reacciones de hipersensibilidad:** se han informado reacciones de hipersensibilidad por el uso de gonadotrofina menopáusica de origen humano, estas reacciones se manifiestan con un cuadro general de urticaria, edema facial, edema angioneurótico y/o disnea.

Selección de pacientes

- 1) Antes de que se establezca el tratamiento, se deberá realizar una evaluación ginecológica y endocrina cuidadosa. Excepto aquellas pacientes que están siendo tratadas en un programa de fertilización in vitro, esta evaluación deberá incluir un histerosalpingograma (para probar que no existe una patología uterina o tubal) y documentación de anovulación por medio de la temperatura basal, frotis vaginal seriado, examen de mucus cervical, determinación de la progesterona sérica o urinaria) biopsia endometrial y pregnanediol urinario.

- 2) Una falla ovárica primaria podrá ser excluida por la determinación de los niveles de gonadotrofina.
- 3) Deberá hacerse un examen cuidadoso para excluir la presencia de embarazo en sus inicios.
- 4) Las pacientes en los últimos tramos de la vida reproductiva tienen una mayor predilección por el carcinoma de endometrio, así como una incidencia mayor de los desordenes anovulatorios.
- 5) Deberá hacerse siempre una dilatación y raspado cervical para obtener un diagnóstico antes de comenzar con una terapia de HMG en pacientes que demuestren un sangrado uterino anormal u otros signos de anormalidades del endometrio.
- 6) La evaluación del potencial de fertilidad del marido deberá ser incluido en este estudio.

Efectos indeseables:

Mujeres:

Excepcionalmente se han descrito las siguientes reacciones adversas:

- 1) síndrome de hiperestimulación ovárica
- 2) complicaciones pulmonares y vasculares
- 3) hemoperitoneo
- 4) torsión anexial.
- 5) agrandamiento ovárico leve a moderado
- 6) quiste ovárico
- 7) dolor abdominal
- 8) hipersensibilidad a la gonadotrofina menopáusica humana
- 9) síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, calambre abdominal)
- 10) dolor, sarpullido, hinchazón, y/o irritación en el lugar de la inyección
- 11) mareos, taquicardia, disnea, respiración acelerada
- 12) embarazo ectópico
- 13) en la vía subcutánea se ha observado un aumento de las reacciones adversas en el sitio de la inyección (edema, rubor).

Hombres:

Puede aparecer ginecomastia ocasionalmente durante el tratamiento.

Posología y modo de administración:

La dosis de HMG MASSONE® 75 UI para estimular el desarrollo de los folículos ováricos deberá ser individual para cada paciente. Deberá usarse la dosis más baja que permita conseguir buenos resultados basada sobre la experiencia clínica y los datos clínicos disponibles.

La dosis inicial aconsejable de HMG MASSONE® 75 UI es de 150 UI diarias en los primeros cinco días del tratamiento. Basados en el monitoreo clínico (que incluye niveles de estradiol sérico y resultados de ultrasonido vaginales) la dosis subsiguiente deberá ser

determinada de acuerdo a la respuesta de la paciente. Los ajustes en las dosis no deberán ser más frecuentes que cada dos días y no deberán exceder más de 75 a 150 UI en cada ajuste.

La máxima dosis diaria de HMG MASSONE® 75 UI no deberá exceder de las 450 UI diarias y dosis más allá de los doce días no son aconsejables.

Si la respuesta del paciente al HMG MASSONE® 75 UI es adecuada, HCG (5000 a 10000 Unidades USP) debe darse un día después de la última dosis de HMG MASSONE® 75 UI.

Se deberá denegar el HCG si el estradiol sérico es mayor de 2000 pg/mL: si ocurre que los ovarios se encuentran agrandados anormalmente o existe dolor abdominal se recomendará que se abstenga de tener relaciones sexuales. Estas precauciones disminuirán el riesgo del Síndrome de Hiper-estimulación Ovárica (OHSS) y de gestación múltiple.

Las pacientes deberán ser vigiladas en forma cuidadosa durante por lo menos 2 semanas luego de la administración de HCG. Si existiera un crecimiento del folículo inadecuado o una ovulación sin embarazo, el ciclo de tratamiento con HMG MASSONE® 75 UI puede ser repetido.

Se deberá animar a la pareja a tener relaciones diarias, comenzando por el día anterior a la administración de HCG hasta que se haga aparente la ovulación por los índices empleados para la determinación de la actividad de la progesterona, teniendo en cuenta los índices y parámetros mencionados anteriormente, siendo obvio que sin la ayuda devota a estas pacientes y estando familiarizados con los estudios de laboratorio, no se deberá usar HMG MASSONE® 75 UI.

Tecnologías reproductivas asistidas:

La dosis inicial recomendada de HMG MASSONE® 75 UI para las pacientes que han recibido una supresión pituitaria agonista o antagonista GnRH es de 225 UI.

Basados sobre un monitoreo clínico (incluyendo niveles de estradiol séricos y resultados de ultrasonidos vaginales) la dosis subsecuente deberá ser determinada de acuerdo a la respuesta del paciente. Los ajustes de la dosis no deberán ser más frecuentes que una vez cada dos días y no se deberá exceder de 75 a 150 UI en cada ajuste. La máxima dosis que se administre de HMG MASSONE® 75 UI no deberá exceder de 450 UI y no se aconseja el dosaje por más de 12 días.

Cuando el desarrollo folicular sea evidente, el HCG (5000 – 10000 unidades diarias USP) debe ser administrado para inducir a la maduración folicular en preparación a la recuperación de oocitos. La administración de HCG deberá ser denegada en casos en que los ovarios se encuentren agrandados en el último día de terapia. Esto reducirá la posibilidad de OHSS.

Hombres:

Prevía administración de HMG MASSONE® 75 UI se requiere un pre-tratamiento con HCG sola, habitualmente 5000 unidades USP tres veces a la semana hasta alcanzar concentraciones plasmáticas normales de testosterona y masculinización evidenciada por la aparición de características sexuales secundarias. El pre-tratamiento puede necesitar 4 a 6 meses, luego de lo cual se inicia la terapia concomitante con de HMG MASSONE® 75 UI. La dosis inicial habitual es de 75 UI de FSH y 75 UI de LH tres veces a la semana administrada conjuntamente con HCG 2000 unidades USP, dos veces a la semana. La terapia conjunta se continúa por al menos cuatro meses, para asegurar detección de espermatozoos en el eyaculado. Si no hay evidencia de aumento de espermatogénesis

luego de cuatro meses de tratamiento conjunto, este puede continuarse a la misma dosis o aumentarse a 150 UI de FSH y 150 UI de LH tres veces a la semana, sin modificar la dosis de HCG.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se conocen interacciones con otras drogas o alimentos.

Uso en embarazo y lactancia:

No procede. No se sabe si esta droga es excretada en la leche humana.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La sobredosificación de Gonadotrofina Menopáusica Humana (HMG) puede producir quistes foliculares u ovulaciones múltiples, existiendo la posibilidad de generarse embarazos múltiples. En algunas pacientes puede aparecer sobreestimulación ovárica varios días después de la administración de las gonadotrofinas. En estos casos, el agrandamiento ovárico produce dolor en el hemiabdomen inferior.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con centros de toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

Acciones farmacológicas

Mujeres:

HMG MASSONE® 75 UI administrado durante 7 a 12 días produce desarrollo y maduración folicular en aquellas pacientes que no presentan una falla ovárica precoz. Para desencadenar la ovulación se administra HCG (Gonadotrofina Coriónica Humana) después de la administración de HMG.

Hombres:

HMG MASSONE® 75 UI administrado durante por lo menos tres meses conjuntamente con HCG (Gonadotrofina Coriónica Humana) induce la Espermatogénesis en hombres con hipofunción pituitaria primaria o secundaria que hayan logrado una masculinización adecuada mediante tratamiento previo con HCG.

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

En un estudio cruzado de 2 periodos, se administró una única dosis de 300 UI de Menotropinas subcutánea e intramuscularmente a 16 sujetos humanos femeninos mientras su LH y FSH endógeno se encontraban suprimidos. Se determinaron las concentraciones de FSH en suero. Basándose en el promedio FSH C_{máx} y AUC 0 - ∞ la administración intramuscular (IM) y subcutánea de Menotropinas (SC) no son bioequivalentes. Comparada con la administración IM, la administración SC de Menotropinas resulta en un incremento de FSH_{max} y AUC 0 - ∞ de 35 y 20% respectivamente.

Basándose en los dos sujetos que recibieron la dosis IM o SC más alta de Menotropinas, la farmacocinética de FSH (PK) parece ser lineal por encima de 450 UI de Menotropinas.

La media de factores acumulados sobre 6 dosis IM o SC de Menotropinas de 150 a 450 UI por día son de 1.6 y 1.4 respectivamente. Sobre 6 dosis IM o SC de 150 UI diarias de Menotropinas se observan concentraciones de FSH en suero entre 1.7 y 15.9 nUI/mL y 0.5 y 10.1 mUI/ mL, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de FSH para la población modelo de estos dos estudios se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos de FSH† después de la administración de Menotropinas:

Dosis única §			Dosis Múltiple ¶	
Parámetro FSH	SC	IM	SC	IM
Ka (h-1)	0.128 (42.1)	0.117 (21.3)	0.076 (46.3)	0.064 (63.2)
Cl/F (L/h)	0.770 (17.1)	0.94 (6.9)	1.11 (39.5)	1.44 (43.5)
V/F (L)	39.37 (14.1)	57.68 (11.4)	23.09 (8.3)	23.5 (2.5)

† Media (CV%)

§ Menogon®

¶ Repronex

Las concentraciones de LH en suero después de dosis múltiples, SC o IM, de Menotropinas son bajas y variables. No se observó ninguna tendencia reconocible en el incremento de las concentraciones de LH en suero luego de una dosis SC o IM de 150 a 450 UI diarios de Menotropina. Después de la 6ta dosis, SC o IM, de 150 UI diarios la línea base de concentración de LH en suero es de 0 a 3.2 mUI/mL para ambas rutas de administración.

Absorción:

La media geométrica de FSH máx y AUC_{0-∞} luego de una única aplicación de Menotropinas por vía SC es 5.62 mUI/mL y 385.2 mUI-h/mL, respectivamente; la correspondiente media geométrica de FSH C_{máx} y AUC_{0 - ∞} luego de una única dosis de Menotropina por vía IM es 4.15 mUI/mL y 320.1 mUI-h/mL, respectivamente. La correspondiente media geométrica de FSH t máx es 18 horas.

Excreción:

La media de eliminación de FSH luego de una única dosis, SC o IM, de Menotropinas es 53.7 y 59.2 horas respectivamente.

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

Disolver el contenido de un frasco - ampolla en 1 mL de solución de cloruro de sodio 0.85% inyectable y administrar por vía intramuscular o subcutánea inmediatamente. Cualquier material reconstituido sobrante debe ser desechado.

De utilizarse la vía subcutánea debería aplicarse en el hemiabdomen inferior, alternando lado izquierdo y lado derecho.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 13 de Julio de 2010.