

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MERIONAL® 75 UI Polvo y Disolvente para Solución Inyectable

Menotropina de orina humana.

Contiene: Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH) y Gonadotropina Coriónica (hCG).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Gonadotropina Menopáusica Humana (HMG) (Menotropina).....75 UI
(FSH 75U.I. y LH 75U.I.)

Gonadotropina Coriónica (hCG)..... csp activar las 75 U.I. de LH (Hormona Luteinizante)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Cada mL de ampolla (Disolvente) contiene:

Cloruro de sodio 9,00 mg

Excipientes c.s.p..... 1mL

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Los ingredientes activos: FSH, LH y hCG se extrae de la orina humana. El país de origen de la orina es China.

Para lograr la actividad especificada de LH se añade Gonadotropina Coriónica Humana (hCG): 3.5 a 10.5 U.I. de hCG para una actividad LH de 75 U.I.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y Disolvente para Solución Inyectable

4. DATOS CLÍNICOS**4.1. Indicaciones terapéuticas**

Merional® está indicado para:

Estimulación de la maduración folicular en mujeres infértiles.

a) Estimulación folicular simple

Anovulación hipo y normogonadotrópica con ciclos irregulares o regulares; insuficiencia lútea.

En pacientes que no responden o responden de forma inadecuada al tratamiento con clomifeno.

b) Estimulación folicular múltiple

Para pacientes que participan en un programa de reproducción médicamente asistida (fertilización in vitro (FIV)-transferencia de embriones (ET), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT)).

4.2. Posología y forma de administración

Merional® se puede inyectar por vía intramuscular o subcutánea.

Inducción de la ovulación

El objetivo del tratamiento es hacer que un solo folículo de Graaf madure en unos pocos días usando una dosis individualmente ajustada de Merional®, para luego inducir la ovulación con gonadotropina

coriónica humana (hCG).

La maduración del folículo se controla con la ayuda de determinaciones hormonales y se evalúa como parte de un examen clínico.

Los controles hormonales necesarios también incluyen la determinación de estrógenos en la sangre. El examen clínico incluye el registro de la temperatura corporal basal, la evaluación del moco cervical y la determinación ultrasonográfica del tamaño del folículo dominante.

El tratamiento con Merional® se continúa hasta que los niveles de estrógeno y el tamaño del folículo dominante indican que la paciente se encuentra en la fase preovulatoria:

Nivel plasmático de estrógenos 300-800 pg (1.1-2.9 pMol) / mL,

Diámetro medio del folículo dominante 18-22 mm,

Índice cervical de Insler \geq 8 puntos.

Dos esquemas de administración son comunes:

Esquema 1: Administración diaria.

La primera inyección de 1 vial de Merional® 75 UI vía intramuscular (I.M.) o subcutánea (S.C.) se administra el 4º o 5º día después del sangrado menstrual espontáneo o inducido. A partir de entonces, se inyecta 1 vial diario de Merional® de 75 UI y se continúa el tratamiento durante 7 a 12 días o hasta que se logre una maduración folicular adecuada. Cuando se usa en combinación con FSH, la dosis de Merional® debe reducirse consecuentemente. El resultado se evalúa mediante determinaciones diarias de estrógenos y controles ultrasonográficos.

Si no se obtiene el resultado esperado, el tratamiento puede interrumpirse o continuarse aumentando la dosis a 2 viales/día (= 150 UI de Merional®). Se pueden administrar dosis superiores a 150 UI diarias de Merional® siempre que se pueda asegurar un control continuo y adecuado de la paciente. Sin embargo, la dosis máxima no debe exceder las 450 UI de Merional® (6 viales de 75 UI) al día.

Por el contrario, si el nivel plasmático de estrógenos aumenta demasiado rápido (>100 % en 2-3 días), Merional® debe administrarse a una dosis más baja.

Después de 24-48 horas desde la última inyección de Merional® aplicada, se administra una dosis única de 5,000 a 10,000 UI de hCG vía I.M., siempre que los resultados clínicos y bioquímicos del tratamiento indiquen una estimulación folicular adecuada, pero en ningún caso excesiva. La ovulación generalmente ocurre entre 32 y 48 horas después. En caso de fracaso, se puede repetir la administración de hCG (ver la información de prescripción de la preparación de hCG respectiva).

Esquema 2: Administración en días alternos

En este régimen de tratamiento, Merional® solo se administra cada 2 días, pero todas las demás condiciones de tratamiento (inicio, duración y seguimiento del tratamiento, administración de hCG) son idénticas a las del régimen 1.

El Esquema 1 es el más común de los dos métodos de tratamiento.

Se recomienda a la paciente tener relaciones sexuales diarias desde el día anterior a la administración de hCG hasta que se observe la ovulación. Esto debe ser confirmado por el aumento de la temperatura corporal basal. Si no se produce el embarazo a pesar de la ovulación comprobada, el tratamiento puede repetirse según el mismo esquema durante al menos 2 ciclos de tratamiento. Solo en caso persistir el fracaso, se debe realizar un ciclo de tratamiento con aumento de dosis y bajo estricto control endocrinológico y ultrasonográfico.

Inducción de maduración folicular múltiple como parte de un programa de reproducción médicamente asistida

La dosis de Merional® debe ajustarse individualmente de acuerdo con los resultados diarios de las determinaciones hormonales y el control ultrasonográfico.

1ª Fase: 150-300 UI de Merional® diaria I.M., desde el 3º día del ciclo hasta lograr una maduración folicular múltiple satisfactoria.

Si Merional® se utiliza de forma concomitante con Fostimon®, la dosis de Merional® debe reducirse

consecuentemente.

2ª Fase: la ovulación se desencadena mediante una inyección de 5,000 a 10,000 UI de hCG.

Administración

La solución inyectable debe prepararse inmediatamente antes de su uso utilizando el disolvente proporcionado. Si se necesita una dosis grande, se pueden reconstituir hasta 3 viales de Merional® 75 UI con una ampolla de disolvente o una jeringa precargada de disolvente.

Pacientes Pediátricos

Merional® no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Vía subcutánea o intramuscular

La administración intramuscular solo puede ser realizada por un médico o personal de enfermería capacitado.

4.3. Contraindicaciones

Merional® está contraindicado en pacientes con:

- Embarazo, lactancia;
- Menopausia prematura;
- Hipersensibilidad conocida a las gonadotropinas o a cualquiera de los componentes de Merional®;
- Insuficiencia ovárica primaria (hipogonadismo hipergonadotrópico);
- Esterilidad sin interferencia con la maduración normal del folículo (p. ej., debido a factores tubáricos o cervicales), con excepción de pacientes que participan en un programa de reproducción médicamente asistida;
- Quistes ováricos no relacionados con el síndrome de ovario poliquístico;
- Sangrado ginecológico de etiología desconocida;
- Insuficiencia ovárica hipergonadotrópica;
- Hiperprolactinemia;
- Disfunción de la tiroides o de las glándulas suprarrenales;
- Cáncer de ovario, de endometrio o de mama;
- Tumores de la hipófisis o hipotálamo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con gonadotropinas sólo debe ser realizado por un especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de fertilidad. Debe descartar previamente cualquier otra causa de infertilidad (mecánica, inmunológica y andrológica).

Además, se deben garantizar controles clínicos y endocrinológicos adecuados.

Antes de iniciar la terapia, se debe investigar a fondo la causa de la infertilidad de la paciente y su pareja, descartando todas las posibles contraindicaciones para el embarazo.

Antes de iniciar un tratamiento de esterilidad con gonadotropinas, la paciente y su pareja deben haber sido informados que dicha terapia aumenta el riesgo de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y aborto espontáneo.

Hiperestimulación ovárica

Para evitar la hiperestimulación ovárica, la paciente debe someterse a un examen clínico y endocrinológico al menos cada dos días durante toda la duración de la terapia y durante 2 semanas después de finalizar la terapia.

Generalmente, la respuesta estrogénica excesiva causada por Merional® no produce síntomas específicos de sobreestimulación. Este riesgo sólo surge tras la administración de hCG.

Si las determinaciones hormonales apuntan a una reacción estrogénica excesiva o se presentan signos clínicos o ultrasonográficos de sobreestimulación ovárica, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Merional® y no se debe inyectar más hCG (ver: "Posología y forma de administración")

Los signos clínicos de hiperestimulación ovárica son:

En casos leves a moderados: dolor pélvico o distensión abdominal con ovarios agrandados;

En casos moderados a graves: hipertrofia repentina y significativa de los ovarios, ascitis con o sin derrame pleural y trastornos hemodinámicos, ruptura de quistes ováricos con peritonitis posterior.

Los síntomas de hiperestimulación generalmente aparecen de 4 a 8 días después de la administración de hCG. Por lo tanto, se debe controlar a las pacientes durante al menos 2 semanas después de la última inyección.

Si el dolor intenso se produce más de 3 semanas después de finalizar el tratamiento, también se debe considerar como posible causa un aborto espontáneo (inminente) o un embarazo extrauterino.

En caso de una sobreestimulación moderada, la monitorización de la paciente suele ser suficiente. No obstante, de presentarse ascitis u otras complicaciones graves, se debe controlar la hemodinámica y el estado electrolítico y hospitalizar a la paciente.

En raras ocasiones, se ha observado síndrome de hiperestimulación ovárica grave con hipertrofia ovárica aguda. En tales casos, pueden ocurrir cambios de líquido en los espacios abdominal y torácico, así como complicaciones tromboembólicas graves. En raras ocasiones, esto último también puede ocurrir independientemente del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Las mujeres que se someten a un tratamiento de superovulación tienen un mayor riesgo de sobreestimulación debido a la respuesta estrogénica excesiva y la maduración multifolicular.

En algunas pacientes, particularmente aquellas cuya amenorrea es causada por el síndrome de Stein-Leventhal, pueden desarrollarse quistes ováricos de forma transitoria. Esto provoca dolor de diferente grado en el abdomen e implica la suspensión del tratamiento. Para prevenir la formación de quistes ováricos, la paciente debe realizarse un examen ginecológico cada dos días al inicio del tratamiento y diariamente a partir del décimo día.

Sin embargo, el riesgo de sobreestimulación, así como la aparición de quistes ováricos, se reduce al mínimo si se siguen estrictamente las precauciones y la dosis recomendadas anteriormente.

Según Lunenfeld, la sobreestimulación leve ocurre en menos del 4 % y de moderada a grave en menos del 1 % de todas las pacientes tratadas.

Embarazos múltiples

Alrededor del 20% de los embarazos resultantes del tratamiento con hMG/FSH son embarazos múltiples, en su mayoría de gemelos.

Tras la fecundación asistida, el riesgo de embarazo múltiple aumenta en proporción al número de óvulos o embriones implantados.

Abortos espontáneos

La frecuencia de aborto espontáneo es superior a la de la población normal, pero comparable a la de las mujeres con problemas de fertilidad.

Los embarazos ectópicos pueden ocurrir en mujeres con antecedentes de patologías tubáricas.

Sin embargo, el tratamiento no aumenta el riesgo de malformaciones fetales en comparación con los recién nacidos de embarazos espontáneos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos hasta la fecha.

El uso concomitante de Merional® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular, mientras que el uso concomitante de un agente de desensibilización de la hipófisis con un agonista

de GnRH puede requerir un aumento de la dosis de Merional® para obtener una respuesta ovárica adecuada.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo/Lactancia

Existe evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia humana y animal, por lo que la administración de este medicamento a mujeres embarazadas está contraindicada

Se desconoce si la FSH se secreta en la leche materna y qué efectos podría tener en los lactantes.

Este medicamento está contraindicado en mujeres que dan de lactar.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hasta donde se sabe, Merional® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10,000, <1/1000); muy raras (<1/10,000).

En raras ocasiones, se han atribuido eventos tromboembólicos arteriales y venosos periféricos y cerebrales (p. ej., embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, embolia arterial periférica) al tratamiento con gonadotropinas, incluso en ausencia de hiperestimulación ovárica.

Trastornos generales y reacciones en el sitio de la inyección

Poco frecuentes: reacción local en el lugar de la inyección, fiebre, artralgia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: síntomas gastrointestinales, flatulencias, dolor abdominal.

Sistema reproductor y mamas

Frecuentes: agrandamiento ovárico de leve a moderado, formación de quistes ováricos, sensibilidad mamaria.

Muy raras: hiperestimulación ovárica grave (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Contraindicaciones”).

Los ingredientes activos de esta preparación se obtienen de la orina humana. Por lo tanto, no se puede descartar por completo el riesgo de transmisión de patógenos de naturaleza conocida y desconocida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

También puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 610 3100 anexo 133 ó al correo electrónico: farmacovigilanciaperu@eurofarma.com .

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

Se desconocen los efectos por sobredosis de Merional®.

Sin embargo, no se puede descartar el síndrome de hiperestimulación ovárica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo»).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: código ATC: G03GA02

Merional® contiene gonadotropina menopáusica humana (hMG), extraída de la orina de mujeres posmenopáusicas. Para lograr una relación de actividad de FSH y LH de aproximadamente 1:1, Merional® se estandariza añadiendo gonadotropina coriónica humana (hCG), obtenida de la orina de mujeres embarazadas. La orina de las mujeres posmenopáusicas no solo contiene FSH y LH, sino también una pequeña cantidad de material similar a la hCG. A la fecha, no se dispone de evidencia de que este material similar a la hCG y la hCG que se encuentra en la orina de mujeres embarazadas tengan diferentes perfiles de acción.

Tanto la actividad de FSH como la de LH son necesarias para la maduración normal de los gametos (maduración de folículos en mujeres y espermatogénesis en hombres) y para la formación de esteroides. Merional® se puede utilizar para estimular ambos procesos en casos seleccionados de función gonadal deteriorada. Además, se puede utilizar para promover el crecimiento multifolicular en programas de reproducción médicamente asistida [programas de fertilización in vitro (FIV)/transferencia de embriones (ET), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT)].

En general, Merional® se usa en combinación con una gonadotropina con actividad LH, como la gonadotropina coriónica humana (hCG). La administración de hMG y hCG para la inducción de la ovulación o para la superovulación controlada se realiza de forma secuencial (ver "Dosis/Uso").

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los perfiles de concentración sérica de FSH y LH son muy similares después de la inyección subcutánea e intramuscular y no muestran diferencias clínicamente relevantes.

Eliminación

FSH y LH se eliminan en 2 fases. En ambas fases, la vida media biológica de la FSH es más larga que la de la LH.

Los siguientes valores se encontraron en 5 pacientes después de la hipofisectomía:

1ª fase: FSH ~4 h; LH ~20 min.

2ª fase: FSH ~70 h; LH ~4 horas

A pesar de esto, no se encontró un efecto acumulativo sistémico medible con la administración intramuscular repetida de otra preparación de hMG cuya proporción equimolar de FSH/LH también se logró mediante la adición de hCG (y, por lo tanto, era comparable a Merional®), probablemente debido a la cantidad relativamente baja de hCG.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La seguridad de hMG está bien documentada en la literatura. No obstante, se realizaron estudios de genotoxicidad e irritación local con Merional® en conejos. No se observó actividad mutagénica para concentraciones de FSH de hasta 100 pg/placa y la inyección subcutánea fue bien tolerada, por lo que se puede descartar una posible irritación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Merional® 75UI: Lactosa Monohidrato, agua para inyección y nitrógeno.

Ampolla (Disolvente): Agua para inyección y nitrógeno.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con ningún otro medicamento excepto Fostimon y Choriomon.

6.3. Tiempo de vida útil

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura entre 15 - 25°C. Protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón por 1 vial de vidrio tipo I incoloro conteniendo polvo + 1 ampolla de vidrio tipo I incoloro conteniendo 1mL de disolvente.

Caja de cartón por 10 viales de vidrio tipo I incoloro conteniendo polvo + 10 ampollas de vidrio Tipo I incoloro conteniendo 1mL de disolvente.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No deseche ningún medicamento por los desagües. Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

Instrucciones de manipulación

Merional® está diseñado para inyectarse inmediatamente después de que se haya disuelto en el disolvente proporcionado.

Instrucciones para la correcta autoadministración de Merional®

En determinadas circunstancias, la inyección subcutánea también puede ser realizada por la propia paciente o su pareja.

En el caso de la autoadministración de las inyecciones subcutáneas, es esencial que reciba instrucciones cuidadosas de su médico y una introducción completa a la implementación práctica. La primera autoinyección debe realizarse bajo supervisión médica.

a) Preparación de la solución inyectable

La solución debe prepararse inmediatamente antes de la inyección. Solo se puede utilizar el disolvente suministrado para disolver el polvo.

Si se autoadministra Merional®, lea detenidamente las siguientes instrucciones:

- Lávese las manos: es importante que sus manos y los objetos utilizados estén limpios;
- Prepare todo lo que necesita y coloque todos los elementos en un lugar limpio:
- 1 vial de Merional (polvo);
- 1 ampolla de disolvente + 1 jeringa estéril (no incluida);
- 2 hisopos desinfectantes (alcohol);
- 1 aguja larga para preparar la solución inyectable;
- 1 aguja más fina apta para inyección subcutánea;
- 1 contenedor para la eliminación segura de vidrio y agujas.

Preparación de la solución inyectable con la ampolla de disolvente

1. Retire la tapa de aluminio del vial de polvo y desinfecte el tapón de goma que se encuentra debajo con una toallita desinfectante.
2. Abra la ampolla de disolvente rompiendo el cuello.
3. Extraiga la cantidad total de disolvente con una jeringa estéril (no incluida).
4. A continuación, introduzca la aguja de la jeringa a través del tapón de goma en el vial que contiene el

polvo e inyecte lentamente el disolvente en él.

5. Agite suavemente el vial (no lo agite) varias veces hasta que el polvo se disuelva por completo, teniendo cuidado de no crear espuma. Una vez que el polvo se haya disuelto por completo (generalmente al instante), asegúrese de que la solución resultante sea clara y libre de partículas.

6. Extraiga la solución preparada en la jeringa.

Si su médico le ha recetado varios viales de Merional® para inyectarlos al mismo tiempo, debe preparar la solución inyectable inyectando el contenido disuelto del primer vial en un segundo vial. Este proceso debe repetirse hasta alcanzar la dosis prescrita. Es posible reconstituir el contenido de un máximo de tres viales de Merional® 75 UI en 1 mL de disolvente.

El contenido de un vial es para un solo uso.

b) Inyección subcutánea

Su médico debe recomendarle dónde aplicar la inyección (vientre o parte delantera de los muslos).

1. Deseche la aguja que usó para preparar la solución inyectable y reemplácela con la aguja más fina y corta.

Control de seguridad: se debe eliminar toda burbuja de aire. Para ello, con la aguja apuntando hacia arriba y golpeando suavemente la jeringa (para que suban las burbujas de aire), empuje el émbolo de la jeringa muy suavemente hasta que salga una gota por la punta de la aguja.

2. Desinfecte la piel alrededor de 4-5 cm del sitio de punción donde se va a realizar la inyección usando una toallita con alcohol.

3. Pellizque la piel con firmeza, levantándola ligeramente e inserte lentamente la aguja debajo de la piel en un ángulo de 45°.

4. Para verificar la inserción correcta de la aguja, intente tirar lentamente del émbolo de la jeringa hacia atrás. Cuando la aguja está en la posición correcta, es difícil tirar del émbolo hacia atrás. Si se extrae sangre en la jeringa, significa que la aguja perforó un pequeño vaso sanguíneo. En tal caso, debe sacar la aguja, desinfectar el lugar de la punción con un hisopo desinfectante, desechar la aguja y repetir la acción anterior con un vial nuevo de Merional® y una jeringa estéril nueva.

5. Cuando la aguja esté en la posición correcta, inyecte el contenido de la jeringa presionando suave y constantemente el émbolo.

6. Luego, retire la aguja en un solo movimiento y desinfecte el lugar de la inyección. Masajear suavemente el lugar de la inyección puede ayudar a que el medicamento ingrese en los tejidos.

7. Las cantidades residuales de la solución inyectable se deben desechar y no se deben volver a utilizar. No se recomienda cambiar constantemente la zona de inyección. Sin embargo, se debe rotar el sitio de inyección en la misma zona para que no se use el mismo sitio de punción más de una vez al mes.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eurofarma Perú S.A.C.,

Av. Bolivia N° 1161, 2do piso, Breña, Lima - Perú.

Teléfono: 610-3100

8. FECHA DE LA REVISIÓN

Octubre/2023

DEL TEXTO

