

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**Nombre del producto:** MERAPUR<sup>®</sup> 75 UI  
(Menotrofina - gonadotropina postmenopáusica humana)

**Forma Farmacéutica:** Polvo liofilizado para solución inyectable IM o SC.

**Fortaleza:** 75 UI Hormona folículo estimulante (FSH)  
75 UI Hormona luteinizante (LH)

**Presentación:** Estuche por 5 bulbos de vidrio incoloro de liofilizado y 5 ampollitas de vidrio incoloro con 1 mL de disolvente.

**Titular del Registro**

**Sanitario, ciudad, país:** FERRING GMBH, Kiel, Alemania..

**Fabricante(s) del producto**

**terminado, ciudad(es), país(es):** 1. INSTITUTO MASSONE S.A, Buenos Aires, Argentina.  
Ingrediente farmacéutico activo.

2. FERRING GMBH, Kiel, Alemania.  
Producto terminado.

3. HAUPT PHARMA WÜLFING GMBH, Gronau, Alemania.  
Disolvente

4. FERRING-LECIVA, Praga, República Checa.  
Acondicionador secundario.

**Número de**

**Registro Sanitario:** B-08-127-G03.

**Fecha de Inscripción:** 17 de Octubre de 2008.

**Composición:**

Cada bulbo de liofilizado contiene:

Menotrofina altamente purificada	75 UI de FSH 75 UI de LH
----------------------------------	-----------------------------

Lactosa monohidrato	20,0 mg
---------------------	---------

Polisorbato

Cada ampollita de disolvente contiene:

Cloruro de sodio	9,0 mg
------------------	--------

Agua para inyección c.s.p	1,0 m L
---------------------------	---------

**Plazo de validez:** 24 meses polvo liofilizado.  
36 meses disolvente.

**Condiciones de**

**Almacenamiento:** No almacenar por encima de 30°C. No congelar.  
Protéjase de la luz.

### **Indicaciones terapéuticas:**

Merapur<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de la infertilidad en las situaciones clínicas siguientes:

Anovulación, incluyendo enfermedad de ovario poliquístico (EOPC), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en técnicas de reproducción asistidas (TRA), (Ej. fertilización *in vitro*/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) é inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IICE).

### **Contraindicaciones:**

Merapur<sup>®</sup> esta contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia Ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo ó a cualquiera de los excipientes usados en la formulación
- Quistes ováricos ú ovarios agrandados; no generada por la enfermedad de ovario poliquístico
- En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y por lo tanto Merapur<sup>®</sup> no deberá ser administrado:
  - Insuficiencia ovárica primaria
  - Malformación de órganos sexuales, incompatibles con el embarazo
  - Miomas uterinos incompatibles con el embarazo

### **Precauciones:**

Merapur<sup>®</sup> es una potente sustancia gonadotrófica, por lo que puede causar reacciones adversas de leves a severas, para reducir este riesgo deberá solo ser usado por médicos que están completamente familiarizados con manejo de problemas de infertilidad.

La terapia con gonadotropina requiere de un compromiso de disponibilidad de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud para el monitoreo regular de la respuesta ovárica con ultrasonido, solo ó preferentemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de Merapur<sup>®</sup> deberá ser aplicada bajo supervisión médica directa.

Antes de empezar el tratamiento, las parejas con infertilidad deberán ser seleccionadas como apropiadas y evaluar las contraindicaciones propias del embarazo. En particular las pacientes deberán ser evaluadas por hipotiroidismo, deficiencia de adrenocorticoide hiperprolactinemia y tumores hipotalámicos ó en pituitaria y dar un tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación de crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento por infertilidad anovulatoria o para procedimientos por TRA, pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios ovárico ó desarrollar hiperestimulación.

El apego a la dosis recomendada de Merapur<sup>®</sup>, al régimen de administración y un cuidadoso monitoreo de la terapia, minimizará la incidencia de tales eventos. Una interpretación aguda de los índices de desarrollo y maduración del folículo, requiere un médico experimentado en la interpretación de las pruebas.

### **Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO)**

El Síndrome de Hiperestimulación ovárica es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. SHEO es un síndrome que puede manifestarse con altos incrementos en grados de severidad. Esto comprende de notable agrandamiento ovárico, altos niveles séricos de esteroides sexuales, y un aumento en la permeabilidad vascular, lo cual puede resultar en una acumulación de fluidos en las cavidades peritoneales, pleural, y raramente en las cavidades pericardiales.

La siguiente sintomatología puede ser observada en casos severos de SHEO: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náusea, vómito y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desbalances electrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, sufrimiento pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

La respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotrofinas, raramente da lugar a un SHEO a menos que se administre la gonadotropina coriónica humana (GCh) para provocar la ovulación. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica es prudente detener la GCh y aconsejar a los pacientes abstenerse de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El SHEO puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas a varios días) hasta convertirse un evento médico serio, por lo tanto, las pacientes serán monitoreadas por lo menos dos semanas después de la administración de GCh.

La adhesión a la dosis recomendada de Merapur<sup>®</sup>, el régimen de administración y el cuidadoso monitoreo de la terapia, minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las TRA, 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 espontáneamente con el comienzo 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 mayor incidencia en pacientes con enfermedad poliquística ovárica.

### **Embarazo Múltiple**

El embarazo múltiple, especialmente de alto orden lleva a un incremento del riesgo de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación con gonadotrofinas, la incidencia de embarazos múltiples se incrementa, comparada con la incidencia de la concepción natural. La mayoría de las concepciones múltiples son gemelos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidas a procedimientos TRA, el riesgo de embarazo múltiple es relacionado principalmente al número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente.

La paciente deberá ser advertida del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de empezar el tratamiento.

### **Pérdida de embarazo**

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto espontáneo ó aborto provocado, es mayor en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por TRA, que en la población normal.

### **Embarazo ectópico**

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica, tienen un riesgo de embarazo ectópico, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea ó con 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 % en 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. No está aún establecido, si el tratamiento con gonadotrofinas incrementa la línea base de riesgo de éstos tumores en mujeres infértiles.

### **Malformación congénita**

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente mayor que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (p. ej. edad materna, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

### **Eventos tromboembólicos**

En mujeres con factores generales de riesgo reconocido para eventos tromboembólicos tales como historia personal ó familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) o trombofilia, pueden tener un riesgo alto de eventos tromboembólicos venales o arteriales, durante el tratamiento con gonadotrofinas.

En éstas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotrofina, necesitan ser evaluados contra los riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

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

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

### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente durante el tratamiento con Merapur<sup>®</sup> en pruebas clínicas son: síndrome de hiperestimulación ovárica, dolor abdominal, dolor de cabeza, agrandamiento de abdomen, inflamación en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección y náusea, con una tasa de incidencia de hasta un 5%.

La tabla abajo muestra las principales reacciones adversas al medicamento en mujeres tratadas con Merapur<sup>®</sup> en pruebas clínicas de acuerdo a sistema corporal y frecuencia.

Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan como frecuencia no conocida.

Clase de órgano o sistema	Común (> 1/100 a < 1/10)	Poco común (>1/1,000 a <1/100)	Rara (>1/10,000 a >1/1,000)	No conocida
Trastornos de los ojos				Trastornos visuales <sup>a</sup>
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 <sup>c</sup>
Investigaciones				Aumento de peso
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos				Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareo		
Desórdenes del sistema reproductivo	SHEO <sup>e</sup> , Dolor pélvico <sup>f</sup>	Quiste ovárico, Molestias en los senos <sup>g</sup>		Torsión ovárica <sup>e</sup>
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel			Acné, Sarpullido	Prurito, Urticaria
Trastornos vasculares		Sofocos		Tromboembolismo <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, ftopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver, así como trastornos visuales.

<sup>b</sup> La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.

<sup>c</sup> En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.

<sup>d</sup> Dolor musculoesquelético incluyendo artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

<sup>e</sup> En ensayos clínicos con MENOPUR 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.

<sup>f</sup> Dolor pélvico incluyendo dolor de ovarios y dolor anexial del útero

<sup>g</sup> 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<sup>®</sup> se tiene que iniciar bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

### Posología

Los regímenes de dosis descritos abajo, son idénticos para la administración S.C. é I.M.

Existen grandes variaciones interindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotrofinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosis uniforme. La dosis deberá, por lo tanto ser ajustada individualmente dependiendo de la respuesta del ovario.

Merapur<sup>®</sup> puede administrarse solo ó en combinación con un agonista ó antagonista de la hormona liberadora-gonadotrofina (GnRH).

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

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

El objetivo de la terapia con Merapur<sup>®</sup>, es desarrollar un único folículo de Graaf a partir del cual se liberará el ovocito después de la administración de GCh.

La terapia con Merapur<sup>®</sup>, debe iniciar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada es de 75-150 UI diariamente, la cual debe ser mantenida durante por lo menos 7 días.

Basados en el monitoreo clínico (incluyendo el ultrasonido o combinándolo con medición de niveles de estradiol) las dosis subsecuentes deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta de cada paciente. Los ajustes de dosis no deben hacerse en periodos menores de 7 días.

El incremento de dosis recomendado es de 37.5 UI por ajuste y no debe exceder 75 UI. La dosis máxima diaria no debe ser mayor de 225 UI.

Si una paciente no obtiene la respuesta adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe ser abandonado y la paciente debe recomenzar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 5000 UI a 10000 UI de GCh (gonadotropina coriónica humana) 1(un) día después de la última inyección de Merapur<sup>®</sup>.

Se recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la GCh y el día siguiente.

Alternativamente, la inseminación intrauterina (IIU) puede ser llevada a cabo.

Si se obtiene una respuesta excesiva al tratamiento con Merapur<sup>®</sup>, éste debe ser interrumpido y no debe administrarse la GCh y la paciente debe usar un método de contracepción de barrera o abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que el próximo ciclo menstrual se haya iniciado.

### **Mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para desarrollo folicular múltiple por técnica de reproducción asistida (TRA):**

En las mismas línea con pruebas clínicas con Merapur<sup>®</sup> que involucra regulación descendente con agonistas GnRH, la terapia con Merapur<sup>®</sup> debe empezar aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con agonistas.

En un protocolo utilizando regulación descendente con antagonistas de la GnRH, el tratamiento con MERAPUR<sup>®</sup> debe iniciarse en el 2 o 3 día del ciclo menstrual.

La dosis inicial recomendada de Merapur<sup>®</sup> es de 150 - 225 UI diarias por lo 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 máxima diaria dada no debe ser mayor que 450 UI y en la mayoría de los casos no es recomendado por más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10000 UI de GCh para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de ovocitos.

Después de la administración de GCh la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas.

Si se obtuviera una respuesta excesiva a MERAPUR<sup>®</sup>, el tratamiento debe ser interrumpido y no debe administrarse la GCh y la paciente debe usar un método contraceptivo de barrera o, abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que el próximo ciclo menstrual se haya iniciado.

## **Método de administración**

Merapur® es administrado por inyección subcutánea (SC) o intramuscular (IM) después de su reconstitución con el disolvente proporcionado.

El polvo deberá ser reconstituido inmediatamente antes de su uso.

Para evitar la inyección de grandes volúmenes, hasta 3 viales del polvo pueden ser disueltos en 1 mL del disolvente proporcionado.

## **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

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.

## **Uso en embarazo y lactancia:**

Merapur® esta contraindicado en mujeres que están embarazadas o lactando (ver sección de contraindicaciones).

No existen o hay pocos datos sobre el uso de las menotrofinas en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de MERAPUR® durante el embarazo.

## **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 maquinaria.

## **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 (GCh), una hormona natural presente en la orina de mujeres post menopáusicas y es el principal contribuyente a la actividad de LH.

La menotrofina, que presenta actividad foliculo - estimulante (FSH) y luteinizante (LH), induce crecimiento y desarrollo folicular ovárico al igual que producción de esteroides en mujeres que no han tenido falla ovárica primaria.

La FSH es la conductora primaria del agrupamiento y crecimiento folicular en la foliculogénesis temprana, mientras que la LH es importante en la esteroidogénesis ovárica y está relacionada con los eventos fisiológicos, principalmente en el desarrollo de un folículo preovulatorio competente.

El crecimiento folicular puede ser estimulado por la FSH en la ausencia total de LH, pero los folículos resultantes se desarrollan anormalmente y están asociados 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) 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):**

El perfil farmacocinético de la FSH en Merapur® ha sido documentado. Después de 7 días de dosificación repetida con 150 UI de Merapur®, las concentraciones máximas en plasma de FSH (línea base-correctada) (promedio  $\pm$  DE), donde  $8.9 \pm 3.5$  UI/L y  $8.5 \pm 3.2$  UI/L para la administración SC é IM, respectivamente.

Las concentraciones máximas de FSH fueron alcanzadas dentro de las 7 horas por ambas rutas de administración. Después de repetidas administraciones, la FSH fue eliminada teniendo una vida media (promedio  $\pm$  DE) de  $30 \pm 11$  horas y  $27 \pm 9$  horas para la administración SC é IM, respectivamente.

Si bien las curvas de concentración individual de LH contra tiempo, muestran un incremento en la concentración de LH después de la dosificación de Merapur®, los datos disponibles fueron muy escasos para ser sujetos a un análisis farmacocinético.

La Menotrofina es excretada principalmente vía renal.

La farmacocinética de Merapur® en pacientes con discapacidad renal o hepática no ha sido investigada.

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

No se administre si el cierre ha sido violado.

El polvo liofilizado sólo debe ser reconstituido con el disolvente que se provee en el envase.

Colocar la aguja de reconstitución en la jeringa. Tomar el contenido de la ampolleta con disolvente por completo e inyectarlo en el bulbo que contiene el polvo liofilizado.

El polvo liofilizado se disolverá rápidamente formando una solución límpida. Si no fuera así, hacer rodar el vial entre las manos con suavidad hasta que la solución sea clara.

Debe evitarse la agitación vigorosa.

De ser necesario, puede tomar nuevamente la solución con la jeringa para transferirla al bulbo siguiente hasta que se alcance la dosis prescrita. Hasta 3 frascos bulbos con polvo liofilizado pueden disolverse en 1 ampolleta de disolvente.

Cuando se ha alcanzado la dosis prescrita, tómese la solución ya mezclada en el bulbo con la jeringa, cámbiese la aguja por una hipodérmica y adminístrese inmediatamente.

Todo producto que no se utilice o cualquier material de descarte deben desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 07 de abril de 2020.