



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **4362**

BUENOS AIRES, **03 JUN 2015**

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-003779-15-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FERRING S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MENOPUR/ MENOTROPINA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 75 U.I. FSH + 75 U.I. LH - 600 U.I. FSH + 600 U.I. LH - 1200 U.I. FSH + 1200 U.I. LH autorizado por el certificado N° 50.083.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición (ANMAT) N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición (ANMAT) N° 6077/97.

Que a foja 204 y 205 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos

HCR



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **4362**

Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma FERRING S.A. los nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MENOPUR/ MENOTROPINA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 75 U.I. FSH + 75 U.I. LH - 600 U.I. FSH + 600 U.I. LH - 1200 U.I. FSH + 1200 U.I. LH, autorizada por el Certificado Nº 50.083, cuyos textos obran a fojas: 59 a 78, 80 a 99 y 101 a 120; desglosándose las fojas 59 a 78.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante Nº 0473/02 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.083 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-0000-003779-15-3  
DISPOSICIÓN Nº

**4362**

-2-

Ing. **ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4362** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 50.083 y de acuerdo a lo solicitado por la FERRING S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: MENOPUR/ MENOTROPINA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 75 U.I. FSH + 75 U.I. LH - 600 U.I. FSH + 600 U.I. LH - 1200 U.I. FSH + 1200 U.I. LH.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0473/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011392-01-4

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 4494/12.	Prospectos de fojas 59 a 78, 80 a 99 y 101 a 120; desglosándose las fojas 59 a 78.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM A la firma FERRING S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.083 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....  
**03 JUN 2015**

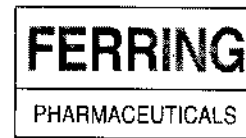
EXPEDIENTE N° 1-47-0000-003779-15-3

DISPOSICION N°

*U*  
*ncr*

**4362**

**Ing. ROGÉLIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



## PROYECTO DE PROSPECTO

4302

**MENOPUR®**

**MENOTROPINA ALTAMENTE PURIFICADA**

09 JUN 2015

Intramuscular/ Subcutánea  
Polvo Liofilizado Inyectable  
75 U.I. FSH + 75 U.I. LH  
600 U.I. FSH + 600 U.I. LH  
1200 U.I. FSH + 1200 U.I. LH

Elaborado en Alemania

**VENTA BAJO RECETA**

### Fórmula

**MENOPUR® 75 U.I.:** 1 frasco ampolla con polvo liofilizado inyectable contiene: menotropina altamente purificada, HMG (gonadotropina menopáusica humana), correspondiente a 75 U.I. FSH + 75 U.I. LH. *Excipientes:* lactosa monohidrato 20 mg; polisorbato 20 0,1 mg; hidróxido de sodio 0,0008 a 0,003 mg (para ajuste de pH); ácido clorhídrico 0 a 0,0005 mg (para ajuste de pH).

Cada ampolla de solvente contiene: cloruro de sodio 9 mg, ácido clorhídrico (10% m/m) 0,007 a 0,02 mg (para ajuste de pH) y agua grado inyectable 995,4 mg.

**MENOPUR® 600 U.I.:** 1 frasco ampolla con polvo liofilizado inyectable contiene: menotropina altamente purificada, HMG (gonadotropina menopáusica humana), correspondiente a 600 U.I. FSH + 600 U.I. LH. *Excipientes:* lactosa monohidrato 21 mg; fosfato disódico heptahidratado 0,27 mg; polisorbato 20 0,01 mg; ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH) y fosfato disódico heptahidratado (para ajuste de pH).

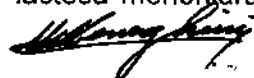
Cada jeringa prellenada de solvente contiene: metacresol 3,3 mg y agua grado inyectable c.s.p 1 ml.

**MENOPUR® 1200 U.I.:** 1 frasco ampolla con polvo liofilizado inyectable contiene: menotropina altamente purificada, HMG (gonadotropina menopáusica humana), correspondiente a 1200 U.I. FSH + 1200 U.I. LH. *Excipientes:* lactosa monohidrato 21

13

Laboratorios Ferring S.A.  
Carlos Méta  
Apoderado

Página 1 de 20

  
LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 10050

## PROYECTO DE PROSPECTO

5362

mg; fosfato disódico heptahidratado 0,27 mg; polisorbato 20 0,01 mg; ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH) y fosfato disódico heptahidratado (para ajuste de pH).

Cada jeringa prellenada de solvente contiene: metacresol 3,3 mg y agua grado inyectable c.s.p 1 ml.

### Acción terapéutica

Código ATC: G03G A02

En la mujer, la menotropina altamente purificada (HMG: gonadotropina menopáusica humana) estimula el crecimiento folicular.

En el hombre, la menotropina altamente purificada (HMG: gonadotropina menopáusica humana) estimula la espermatogénesis.

### Indicaciones

MENOPUR está indicado para el tratamiento de la esterilidad en mujeres con los siguientes cuadros clínicos:

- Anovulación, incluyendo poliquistosis ovárica (SOPQ), o debido a insuficiencia ovárica hipogonadotrópica, para la estimulación del crecimiento folicular, 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 (TRA) (ej., fertilización in vitro/transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubaria de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

MENOPUR se encuentra indicado para el tratamiento de la esterilidad masculina ante el siguiente cuadro clínico:

- Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico para estimular la espermatogénesis, en combinación con gonadotropina coriónica humana.

### Acción farmacológica

Los órganos blancos del efecto hormonal de la HMG son los ovarios y los testículos. La HMG estimula el desarrollo y maduración de las células germinales y la síntesis de esteroides.

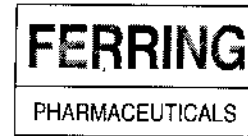
MENOPUR contiene menotropina (HMG), la cual contiene hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Además, se encuentra presente la gonadotropina

MB

Laboratorios Ferring S.A.  
Carlos Menta  
Apoderado

Página 2 de 20

Laboratorios Ferring S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 10850



## PROYECTO DE PROSPECTO

4302

coriónica humana (hCG), que se obtiene de la orina de las mujeres post-menopáusicas y contribuye a la actividad luteinizante.

La menotropina, que contiene tanto actividad FSH como LH, estimula el crecimiento y el desarrollo folicular ovárico así como la producción de esteroides gonadales en mujeres que no padecen de fallo ovárico primario. La FSH es la principal impulsora del reclutamiento y crecimiento folicular en la foliculogénesis temprana, mientras que la LH es importante para la esteroidogénesis ovárica y está involucrada en los eventos fisiológicos que conducen al desarrollo de un folículo pre-ovulatorio competente. El crecimiento folicular puede verse estimulado por la FSH en total ausencia de la LH, pero los folículos resultantes se desarrollan de manera anormal y están asociados con bajos niveles de estradiol e incapacidad para ser luteinizados, a pesar de estar sometidos a unos estímulos ovulatorios normales.

En línea con la acción de la actividad luteinizante dirigida por HCG en la mejora de la esteroidogénesis, los niveles de estradiol asociados con el tratamiento con MENOPUR son mayores que con las preparaciones de FSH recombinante en ciclos FIV/ICSI con supresión hipofisaria. Este concepto se deberá tener en cuenta cuando se monitorea la respuesta de la paciente en base a los niveles de estradiol. La diferencia en los niveles de estradiol no se encuentra cuando se usan protocolos de dosis bajas para la inducción de la ovulación en pacientes anovulatorias.

En los testículos, la FSH induce la transformación de las células de Sertoli de inmaduras a maduras. Tiene principalmente un efecto sobre la maduración de los canales seminales y del desarrollo del espermatozoide. La LH es responsable de la formación de andrógenos en los testículos, sin embargo, es necesario una concentración intratesticular elevada de andrógenos, para la cual se requiere de un tratamiento previo sólo con gonadotropina coriónica humana.

### Farmacocinética

La HMG no es efectiva por vía oral. Ésta es administrada por vía intramuscular o subcutánea. La eficacia biológica de la HMG se debe a sus dos componentes: las hormonas FSH y LH. Se ha documentado el perfil farmacocinético de la FSH en MENOPUR. Luego de 7 días de dosis repetidas con 150 UI de MENOPUR, en mujeres voluntarias sanas en esquemas de estimulación con supresión hipofisaria, la concentración máxima (Cmax) de FSH en sangre (corregida a la línea de base) (media  $\pm$  DS) fue de  $8,9 \pm 3,5$  UI/L y  $8,5 \pm 3,2$  UI/L para la administración subcutánea e

MB

Laboratorios Ferring S.A. Página 3 de 20  
Carlos Menta  
Ejemplar

Laboratorios Ferring S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.F. 10360

## PROYECTO DE PROSPECTO

4382

intramuscular respectivamente. Las concentraciones máximas (Tmax) de FSH se alcanzaron dentro de las 7 horas por las dos vías de administración. Luego de varias administraciones, la hormona FSH se eliminó con una vida media (T1/2) (media  $\pm$  DS) de  $30 \pm 11$  horas y  $27 \pm 9$  horas para la administración subcutánea e intramuscular, respectivamente. A pesar que la concentración individual de LH versus tiempo en la curva muestra un aumento en la concentración de LH luego de una dosis con MENOPUR, los datos disponibles fueron demasiado escasos como para ser objeto de un análisis farmacocinético.

La menotropina se excreta principalmente por vía renal.

No se ha investigado la farmacocinética de MENOPUR en pacientes con deficiencia renal o hepática.

### Posología - Modo de administración

El régimen de dosificación que se describe a continuación es idéntico tanto para una administración subcutánea como para una administración intramuscular.

Existen variaciones importantes entre los distintos individuos a la respuesta ovárica de gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible crear un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosificación deberá ajustarse individualmente dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) agonista o antagonista. Las recomendaciones sobre la dosificación o duración del tratamiento pueden cambiar dependiendo del protocolo de tratamiento en uso.

- Esterilidad en mujeres

### Mujeres con anovulación (incluyendo SOPQ), baja complejidad:

El objetivo del tratamiento con MENOPUR es desarrollar un único folículo de Graaf desde el cual se liberará el ovocito luego de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con MENOPUR debe iniciarse dentro de los 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR es 75-150 UI diarias, la cual debe sostenerse por lo menos durante 7 días. En base al monitoreo clínico (que incluye ecografía de ovario únicamente o en combinación con mediciones de niveles de estradiol) las siguientes dosis deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta individual de la paciente.

MB

**PROYECTO DE PROSPECTO 4362**

Los ajustes de dosis no deberán realizarse con una frecuencia inferior a los 7 días. El aumento de dosis recomendado será de 37,5 UI por ajuste y no deberá exceder las 75 UI. La dosis máxima diaria no deberá ser mayor a las 225 UI. Si la paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas, ese ciclo deberá abandonarse y la paciente deberá recomenzar con una dosis de inicio superior a la del ciclo que se abandonó.

Cuando se obtiene la respuesta adecuada, deberá administrarse una única inyección de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 1 día después de la última inyección de MENOPUR. Deberá recomendarse a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de y un día después de la aplicación de hCG. Alternativamente, puede practicarse una inseminación intrauterina (IUI). Si la respuesta a MENOPUR es excesiva, el tratamiento deberá detenerse y la hCG no debe ser administrada (ver Precauciones y Advertencias) y la paciente deberá usar un método anticonceptivo eficiente o no mantener relaciones sexuales hasta que el próximo sangrado menstrual comience.

Nota: la administración de HCG, luego de una dosis excesiva de HMG puede inducir una hiperovulación no deseada. (ver Precauciones y Advertencias)

Mujeres bajo proceso de hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple a fin de realizar técnicas de reproducción asistida (TRA):

En un protocolo usando downregulation (regulación descendente) con un agonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debería comenzar aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo usando downregulation (regulación descendente) con un antagonista de la GnRH, la terapia con MENOPUR debería comenzar el día 2 ó 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR es 150-225 UI diarios por lo menos durante los primeros 5 días de tratamiento. En base al monitoreo clínico (incluyendo ecografía de ovario únicamente o en combinación con mediciones de los niveles de estradiol), las dosis siguientes deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta individual de la paciente y no deberán exceder más de 150 UI por ajuste. La dosis máxima diaria administrada no debe superar las 450 UI y en la mayoría de los casos no es recomendable administrar dosis por más de 20 días.

Para los protocolos sin uso de downregulation (regulación descendente), el tratamiento con MENOPUR deberá iniciarse el día 2 ó 3 del ciclo menstrual. Se recomienda seguir

M

Laboratorios Ferring S.A.  
Carlos Méndez  
Apodado

Página 5 de 20

*Alejandro A. Meneghini*  
LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 10350



## PROYECTO DE PROSPECTO

7438

el mismo esquema de dosificación y administración que para los protocolos con downregulation (regulación descendente) usando agonistas de la GnRH.

Cuando una cantidad apropiada de folículos ha alcanzado el tamaño adecuado, una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG debe administrarse a fin de inducir la maduración folicular final para la extracción del ovocito. Se deberá realizar un seguimiento estricto a las pacientes por lo menos durante 2 semanas después de la administración de hCG. Si la respuesta a MENOPUR es excesiva, el tratamiento deberá detenerse y la hCG no deberá ser administrada (ver Precauciones y Advertencias) y la paciente deberá usar un método anticonceptivo eficiente o no mantener relaciones sexuales hasta que el próximo sangrado menstrual comience.

▪ **Esterilidad en hombres:**

Inicialmente, se administrará HCG hasta alcanzar los niveles de testosterona sérica normales.

Luego se administrarán 75-150 U.I. HMG 3 veces por semana, acompañados de una dosis adicional semanal de 5000 U.I. HCG por vía intramuscular.

Este tratamiento se seguirá al menos durante 3-4 meses.

Indicaciones de uso

**MENOPUR 75 U.I** se inyecta en forma intramuscular o subcutánea luego de ser reconstituido únicamente con el solvente proporcionado.

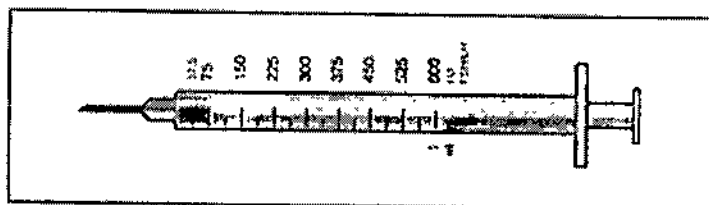
El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso. Con el fin de evitar una inyección de gran volumen se pueden disolver hasta 5 frascos ampolla de polvo liofilizado en 1 ml del solvente proporcionado. La administración se lleva a cabo en una única dosis diaria. La duración del tratamiento depende de la indicación. Debe evitarse agitar el frasco ampolla. La solución no debe usarse si se observan partículas o si no es transparente.

**MENOPUR 600 U.I.** se entrega como polvo liofilizado y debe ser disuelto antes de ser inyectado. El líquido (solvente) en el cual se disuelve Menopur se provee junto con el polvo liofilizado. Menopur debe disolverse con la jeringa de inyección prellenada de solvente antes de su uso. Como el frasco ampolla contiene 600 U.I. de Menopur y dosificación para varios días, se debe asegurar de sólo extraer la cantidad de medicamento indicada por el médico.

MB

PROYECTO DE PROSPECTO

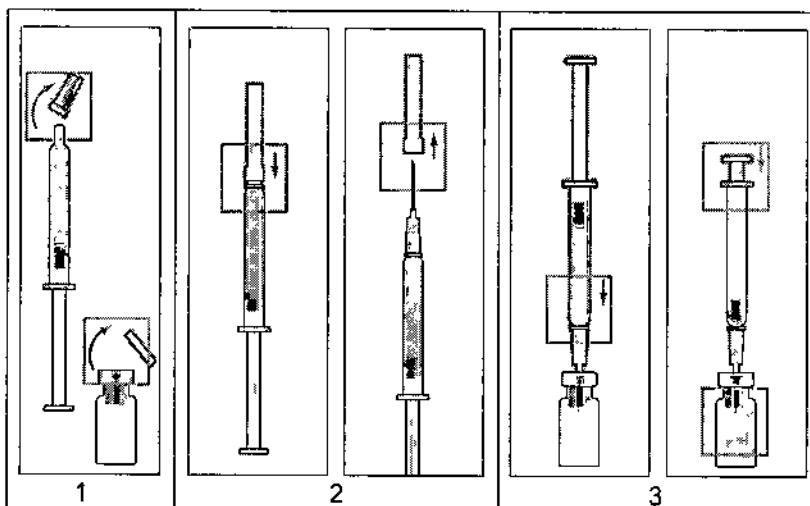
4362



El polvo liofilizado deberá reconstituirse únicamente con el solvente proporcionado. Unir la aguja de reconstitución a la jeringa prellenada. Inyectar el contenido total del solvente dentro del frasco ampolla que contiene el polvo liofilizado. El polvo debe disolverse rápidamente obteniendo así una solución límpida. De lo contrario, girar el frasco ampolla suavemente entre las manos hasta que la solución sea límpida. Debe evitarse agitar fuertemente el frasco ampolla.

Esto debe efectuarse de la siguiente manera:

1. Retirar la tapa de protección (flip off) del frasco ampolla que contiene el polvo liofilizado y la tapa de goma de la jeringa de inyección llena de solvente.
2. Colocar la aguja gruesa (aguja de reconstitución) a la jeringa de inyección llena de solvente y retirar la tapa de protección.



3. Introducir la aguja en el tapón de goma del frasco ampolla con el polvo e inyectar lentamente todo el líquido en el frasco ampolla hasta obtener una solución líquida. Retirar la jeringa y la aguja de reconstitución (la aguja gruesa).

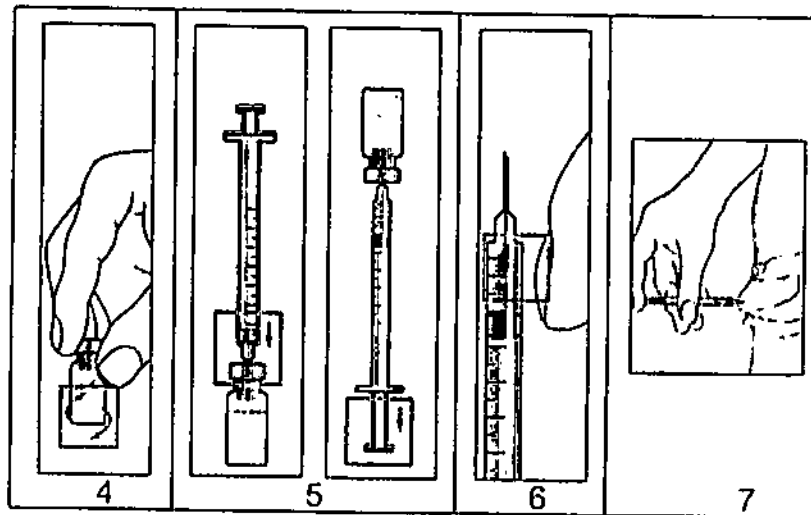
MB

*[Signature]*  
Laboratorio Ferring S.A.  
C/ Los Menta  
Borjabadu

*[Signature]*

LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI  
M.N. 10050

PROYECTO DE PROSPECTO **4362**



4. Luego disolver rápidamente el polvo (en menos de 2 minutos), hasta obtener una solución límpida. Girar el frasco ampolla para facilitar la disolución del polvo.

5. Tomar la jeringa de dosificación con aguja fija e introducir la aguja en el frasco ampolla. Invertir el frasco ampolla y extraer la dosis indicada de Menopur en la jeringa de dosificación para la inyección.

6. Golpear levemente sobre el lado de la jeringa, para que todas las burbujas se junten en la parte superior. Presionar levemente sobre el émbolo, hasta que la primera gota de líquido salga de la punta de la aguja.

Su médico o enfermera le indicarán dónde inyectar (p.ej., en la parte anterior del muslo, el pliegue abdominal, etc.). Desinfectar el sitio de inyección con las toallitas embebidas en alcohol isopropílico proporcionadas.

7. Para inyectar: tomar la piel de manera que se forme un pliegue e introducir la aguja en un movimiento rápido en ángulo de 90° respecto del cuerpo. Presionar con cuidado el émbolo hasta el fondo para inyectar la solución. Luego retirar la aguja.

Después de retirar la aguja, es conveniente presionar sobre el sitio de inyección para detener cualquier eventual sangrado. Aplicar un suave masaje sobre el sitio de la inyección. Esto contribuirá a la dispersión de la solución debajo de la piel.

8. Para posteriores inyecciones de la solución mezclada de Menopur, repetir los puntos 5 a 7.

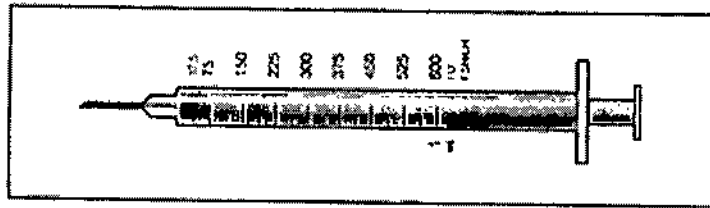
*[Signature]*  
Laboratorios Ferring S.A.  
Ciudad Menta  
Uruguay

*[Signature]*  
LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
MUN. 10850

*MB*

## PROYECTO DE PROSPECTO

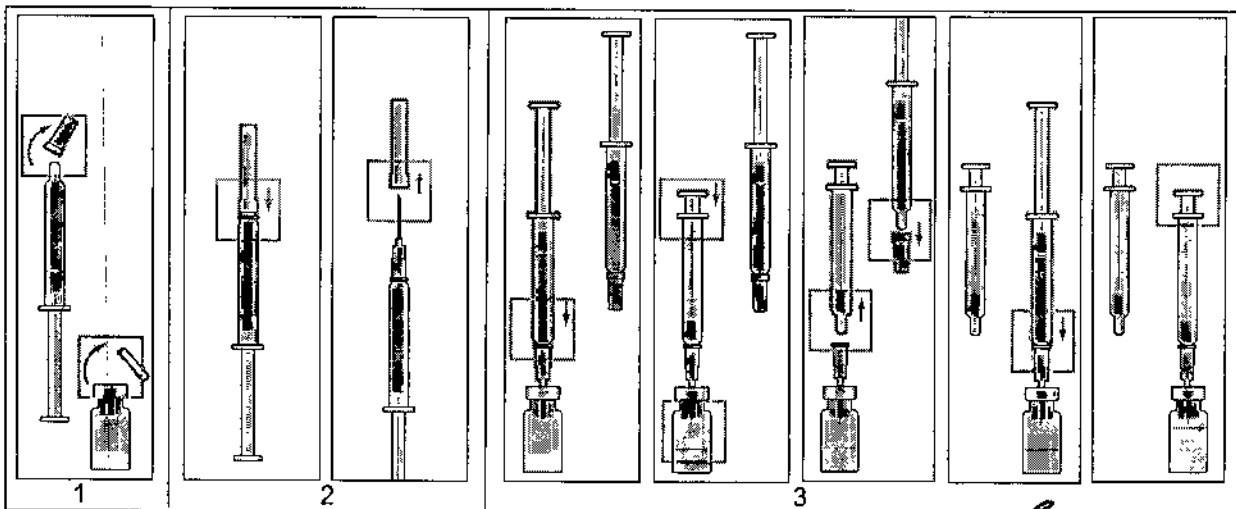
**MENOPUR 1200 U.I.** se entrega como polvo liofilizado y debe ser disuelto antes de ser inyectado. El líquido (solvente) en el cual se disuelve Menopur se provee junto con el polvo liofilizado. Menopur debe disolverse con las 2 jeringas de inyección pre-llenadas de solvente antes de su uso. Como el frasco ampolla contiene 1200 U.I. de Menopur y dosificación para varios días, se debe asegurar de sólo extraer la cantidad de medicamento indicada por el médico.



El polvo liofilizado deberá reconstituirse únicamente con el solvente proporcionado. Unir la aguja de reconstitución a la jeringa prellenada. Inyectar el contenido total de los 2 (dos) solventes dentro del frasco ampolla que contiene el polvo liofilizado. El polvo debe disolverse rápidamente obteniendo así una solución límpida. De lo contrario, girar el frasco ampolla suavemente entre las manos hasta que la solución sea límpida. Debe evitar agitar fuertemente el frasco ampolla.

Esto debe efectuarse de la siguiente manera:

1. Retirar la tapa de protección (flip off) del frasco ampolla que contiene el polvo liofilizado y la tapa de goma de las jeringas de inyección llenas de solvente.
2. Colocar la aguja gruesa (aguja de reconstitución) a la jeringa de inyección llena de solvente y retirar la tapa de protección.



MB

**PROYECTO DE PROSPECTO**

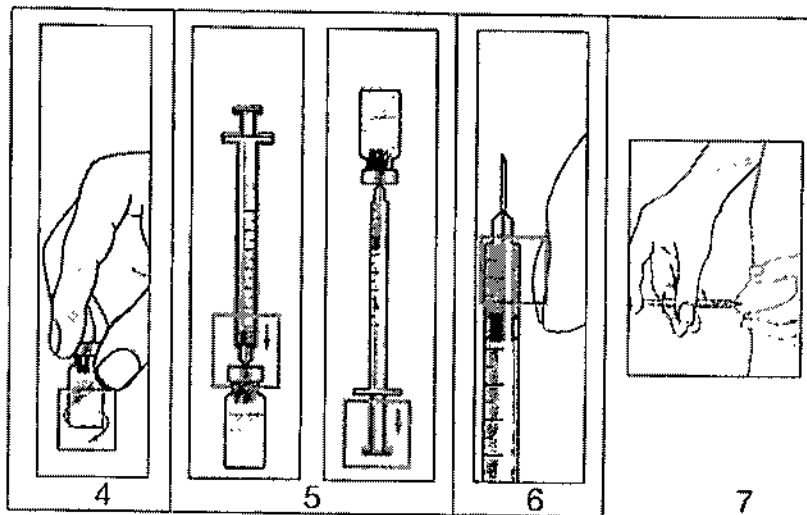
7/17/78

3. Introducir la aguja en el tapón de goma del frasco ampolla con el polvo e inyectar lentamente todo el líquido en el frasco ampolla hasta obtener una solución líquida.

Después de unos segundos, retirar la jeringa lentamente de la aguja con un giro y dejar la aguja en el frasco ampolla.

Retirar la tapa de protección de goma de la otra jeringa de inyección llena con solvente e insertar la jeringa en la aguja en el frasco ampolla. Inyectar lentamente todo el líquido en el frasco ampolla.

Retirar la jeringa y la aguja de reconstitución (la aguja gruesa).



4. Luego disolver rápidamente el polvo (en menos de 2 minutos), hasta obtener una solución límpida. Girar el frasco ampolla para facilitar la disolución del polvo.

5. Tomar la jeringa de dosificación con aguja fija e introducir la aguja en el frasco ampolla. Invertir el frasco ampolla y extraer la dosis indicada de Menopur en la jeringa de dosificación para la inyección.

6. Golpear levemente sobre el lado de la jeringa, para que todas las burbujas se junten en la parte superior. Presionar levemente sobre el émbolo, hasta que la primera gota de líquido salga de la punta de la aguja.

Su médico o enfermera le indicarán dónde inyectar (p.ej., en la parte anterior del muslo, el pliegue abdominal, etc.). Desinfectar el sitio de inyección con las toallitas embebidas en alcohol isopropílico proporcionadas.

MB

Laboratorios Ferring S.A.  
Carlos Menta  
Asesorado

Página 10 de 20

*Alejandro A. Meneghini*

LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 16350

## PROYECTO DE PROSPECTO

4362

7. Para inyectar: tomar la piel de manera que se forme un pliegue e introducir la aguja en un movimiento rápido en ángulo de 90° respecto del cuerpo. Presionar con cuidado el émbolo hasta el fondo para inyectar la solución. Luego retirar la aguja.

Después de retirar la aguja, es conveniente presionar sobre el sitio de inyección para detener cualquier eventual sangrado. Aplicar un suave masaje sobre el sitio de la inyección. Esto contribuirá a la dispersión de la solución debajo de la piel.

8. Para posteriores inyecciones de la solución mezclada de Menopur, repetir los puntos 5 a 7.

Las jeringas de dosificación se encuentran graduadas desde 37,5 - 600 UI de FSH/LH y provistas con agujas en la caja de Menopur 600 U.I. / 1200 U.I.

Cada frasco ampolla reconstituído de Menopur 600 U.I. o 1200 U.I. deberá utilizarse únicamente en forma individual por cada paciente.

### Contraindicaciones

#### Generales:


- Hipersensibilidad hacia alguno de los constituyentes del producto
- Problemas funcionales de la glándula tiroides y la corteza adrenal, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos deberían ser sometidos a un tratamiento apropiado antes de comenzar el tratamiento con HMG


#### Mujeres:

- Embarazo y Lactancia
- Ovarios aumentados de tamaño u ovarios quísticos cuya causa no sea la enfermedad del ovario poliquístico
- Sangrado ginecológico de origen desconocido.
- Tumores de ovario, útero o mamas
- Fallo ovárico prematuro
- Malformación del aparato reproductor o mioma de gran tamaño incompatible con el embarazo
- Menopausia temprana

#### Hombres:

- Carcinoma de próstata
- Tumores en los testículos

  
Laboratorios Ferring S.A.  
Carlos Menta  
Aprobado

  
LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.I.L. 10960

MB

## PROYECTO DE PROSPECTO

- Fallo testicular primario con valores hipergonadotrópicos
- Cualquier motivo de infertilidad no relacionado con el hipogonadismo hipogonadotrópico (niveles normales de la hormona pituitaria)

### Precauciones y Advertencias

La presentación de Menopur 600 U.I. contiene 9 jeringas con agujas descartables para la administración, graduadas en unidades de FSH/LH. Utilice dichas jeringas solamente con Menopur 600 U.I. Estas jeringas no deben ser utilizadas con Menopur 75 U.I., ya que las mismas están graduadas para una concentración diferente.

La presentación de Menopur 1200 U.I. contiene 18 jeringas con agujas descartables para la administración, graduadas en unidades de FSH/LH. Utilice dichas jeringas solamente con Menopur 1200 U.I. Estas jeringas no deben ser utilizadas con Menopur 75 U.I., ya que las mismas están graduadas para una concentración diferente.

En caso de que se indique Menopur 75 U.I. las jeringas no están incluidas en la presentación.

Menopur es una potente sustancia gonadotrófica y deberá utilizarse únicamente por médicos que estén debidamente familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento. La primera inyección de MENOPUR deberá realizarse bajo supervisión médica directa.

La terapia con gonadotropina requiere del monitoreo de la respuesta ovárica mediante ecografías y, preferentemente, en combinación con mediciones de los niveles de estradiol en sangre, como rutina. Existe una respuesta considerablemente variable a la administración de menotropina en las pacientes. Deberá usarse la dosis efectiva más baja en relación al objetivo del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar apropiadamente la infertilidad de la pareja así como las supuestas contraindicaciones para un embarazo. En particular se deberá evaluar en los pacientes la posibilidad de que padezcan hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la pituitaria o del hipotálamo, para lo cual deberá implementarse un tratamiento específico.

MB

## PROYECTO DE PROSPECTO

Las pacientes que están bajo estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento por infertilidad anovulatoria o para un procedimiento de TRA, pueden experimentar agrandamiento de los ovarios o desarrollar hiper-estimulación. Cumplir con la dosis recomendada, con el régimen de administración y realizar un monitoreo adecuado del tratamiento, minimizará la incidencia de los mencionados efectos. La interpretación del índice de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico experimentado en la lectura de estos análisis.

MENOPUR contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente "libre de sodio".

### Síndrome de Hiperestimulación del Ovario (SHEO)

El SHEO es una condición médica distinta a la del agrandamiento de ovario sin complicación y puede manifestarse con diferentes grados de severidad. Este comprende un marcado agrandamiento de los ovarios, altos niveles séricos de hormona sexual y aumento en la permeabilidad vascular. Esto último puede generar una acumulación de fluidos en las cavidades del peritoneo, pleura y, raramente, en el pericardio.

Pueden observarse los siguientes síntomas en casos severos de SHEO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento de ovarios severo, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, emesis (vómitos) y diarrea. Una evaluación clínica puede identificar hipovolemia, hemoconcentración, desbalance electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusión pleural, hidrotórax y tromboembolismo.


En raras ocasiones, una respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropina puede dar lugar a un SHEO cuando se administre hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica, es prudente cancelar la aplicación de HCG e indicarle a la paciente que deberá abstenerse de mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo no hormonal por lo menos durante 4 días. El SHEO puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas a varios días) y convertirse en un evento médico serio, por lo tanto las pacientes deberán ser controladas por lo menos durante dos semanas después de la administración de hCG.

El cumplimiento de la dosis de MENOPUR recomendada, del régimen de administración y un minucioso monitoreo de la terapia minimizará la incidencia de la hiperestimulación ovárica y de embarazo múltiple (ver Posología y Reacciones Adversas). Para la TRA, la

MB

Laboratorio Ferring S.A.  
Carlos Menta  
Bogotá

Página 13 de 20

  
LABORATORIOS SERGIO S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.M. 10340



## PROYECTO DE PROSPECTO

7362

aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir el riesgo de hiperestimulación.

El SHEO puede ser más severo y más prolongado si la paciente queda embarazada. Por lo general, el SHEO se presenta luego de que el tratamiento hormonal se ha discontinuado y alcanza su grado máximo alrededor de los siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, el SHEO desaparece espontáneamente con el inicio de la menstruación.

Si aparece un evento severo de SHEO, el tratamiento con gonadotropina deberá interrumpirse, si se encuentra en proceso, la paciente deberá ser hospitalizada y debe iniciarse un tratamiento específico para tratar el SHEO.

Este síndrome se presenta mayormente en pacientes con enfermedad de ovario poliquístico.

Se ha reportado torsión anexial (como complicación del agrandamiento ovárico).

### Embarazo Múltiple

Las pacientes que están bajo tratamiento con gonadotropinas para inducir el crecimiento folicular, tienen una incidencia mayor de embarazos múltiples, comparado con una concepción natural. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda realizar un cauteloso monitoreo de la respuesta ovárica.

El embarazo múltiple conlleva riesgo de complicaciones perinatales y maternas.

Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a la paciente sobre el riesgo potencial de embarazo múltiple.

### Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo por hemorragia o aborto es mayor en pacientes bajo tratamiento de estimulación del crecimiento folicular con TRA, que la población normal.

### Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad de las trompas corren el riesgo de tener un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo fuera concebido espontáneamente o con un tratamiento de fertilidad asistida. La prevalencia de embarazo ectópico luego de un tratamiento FIV ha reportado ser entre un 2 – 5% comparado con el 1 – 1.5% en la población en general.

MB

Laboratorios Ferring S.A.  
Carlos Merita  
Asesor

Página 14 de 20

  
LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARIA ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 10360

## PROYECTO DE PROSPECTO

### Neoplasias del Sistema reproductivo

Se han reportado tumores de ovario y otros sistemas reproductivos, tanto benignos como malignos, en mujeres que han estado bajo múltiples ciclos de tratamiento de fertilización. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta la tendencia al riesgo de padecer estos tumores en mujeres infértiles.

### Malformación congénita

La prevalencia de malformaciones congénitas después de una TRA puede ser levemente superior a la de las concepciones espontáneas. Esto parece presentarse así debido a diferencias en las características de los progenitores (ej., edad de la madre, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

### Eventos tromboembólicos

Las mujeres con factor de riesgo de presentar eventos de tromboembolismo, tales como antecedentes personales o familiares, pueden tener una mayor tendencia a presentar estos eventos durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, el beneficio de administrar gonadotropina debe compararse contra los posibles riesgos. Debe tenerse en cuenta que el embarazo por sí solo ya aumenta el riesgo de un tromboembolismo.

El uso del producto MENOPUR en análisis de doping puede dar resultado positivo.

### **Reacciones adversas**

Las reacciones adversas farmacológicas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con MENOPUR en ensayos clínicos son SHEO, dolor de cabeza, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección, con un rango de incidencia de hasta 5%.

La tabla que sigue a continuación muestra las reacciones adversas farmacológicas principales en mujeres tratadas con MENOPUR en ensayos clínicos distribuidos por clase de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan como frecuencia desconocida.

El tratamiento con HMG puede resultar en una hiperovulación. Ésta, sin embargo, no es clínicamente observable hasta que se administra la HCG para inducir la ovulación. Esto

MB

**PROYECTO DE PROSPECTO**

17362

podría resultar en quistes ováricos de gran tamaño que podrían romperse y causar un sangrado intraabdominal.

La terapia debería ser discontinuada inmediatamente frente a los primeros signos de una hiperovulación, la cual se evidencia por dolor abdominal, aumento palpable del tamaño de los ovarios que puede ser detectado por estudios de ultrasonido; náuseas, vómitos, diarrea, aumento de peso, quistes de ovario. Luego de la fecundación, estos efectos adversos podrían agravarse, prolongarse y poner en riesgo la vida del paciente. Asimismo, también podrían ocurrir ascitis, hidrotórax, oliguria, hipotensión y tromboembolismo. Los embarazos múltiples y ectópicos ocurren más frecuentemente durante el tratamiento con HMG.

Ocasionalmente, pueden aparecer náuseas, vómitos, diarreas, calambres abdominales y flatulencias.

Clasificación por sistema de órgano, MedRA	Frecuente (> 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (> 1/1,000 a < 1/100)	Raro (> 1/10,000 a < 1/1,000)	Desconocido
Desórdenes de la visión				Desórdenes visuales <sup>a</sup>
Desórdenes gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas	Vómitos, molestias abdominales, Diarrea		
Desórdenes generales y reacciones en el sitio de administración	Eritema, dolor, hinchazón, prurito en el sitio de aplicación <sup>b</sup>	Fatiga		Pirexia, Malestar
Desórdenes del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad, formación de anticuerpos <sup>c</sup>
Investigaciones				Aumento de peso
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo				Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		

MB

PROYECTO DE PROSPECTO

4362

Clasificación por sistema de órgano, MedRA	Frecuente (> 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (> 1/1,000 a < 1/100)	Raro (> 1/10,000 a < 1/1,000)	Desconocido
Desórdenes del sistema reproductivo y de las glándulas mamarias	SHEO <sup>e</sup> , Dolor pélvico <sup>f</sup>	Quiste ovárico, ginecomastia, molestias en las mamas <sup>g</sup>		Torsión ovárica <sup>e</sup>
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo			Acné, Rash	Prurito, Urticaria
Desórdenes vasculares		sofoco		Tromboembolia <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Casos individuales de amaurosis, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, miodesopsias (flotadores vítreos), visión borrosa y deterioro de la visión temporal, se han reportado como desórdenes de la visión durante el periodo post-comercialización.

<sup>b</sup> La reacción reportada con mayor frecuencia y relacionada con el lugar de inyección fue dolor en el área inyectada

<sup>c</sup> Raramente se recibieron reportes de casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, que incluyen reacción anafiláctica, junto con sintomatología asociada.

<sup>d</sup> El dolor músculo-esquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

<sup>e</sup> Se han recibido reportes provenientes de ensayos clínicos sobre síntomas gastrointestinales asociados con SHEO tales como distensión y molestia abdominales, náusea, vómitos o diarrea con el uso de MENOPUR. En casos donde el SHEO fue grave, se reportaron como casos aislados, ascitis, ascitis a nivel pélvico, efusión pleural, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión de ovarios.

<sup>f</sup> El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor de útero y anexos.

<sup>g</sup> Las alteraciones a nivel mamario incluyen dolor de mamas, sensibilidad mamaria, molestia en las mamas, dolor en los pezones e inflamación mamaria.

En muy raras ocasiones, el uso a largo plazo de la menotropina provocó la formación de anticuerpos, haciendo que el tratamiento no sea efectivo.

En ocasiones, al estar bajo tratamiento con HMG, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con fiebre, rash, dolor de músculos y articulaciones. Las reacciones anafilácticas graves que requieren medidas de emergencia apropiadas son raras, pero no pueden descartarse.

MB

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Interacciones con otras drogas**

No se han llevado a cabo estudios de interacción con MENOPUR en humanos.

A pesar que no hay experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR y citrato de clomifeno posiblemente aumente la respuesta folicular. Cuando se utiliza un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria, tal vez sea necesario aplicar una dosis más alta de MENOPUR para alcanzar una respuesta folicular adecuada. No se conocen interacciones con otras drogas específicas.

La gonadotropina menopáusica humana (HMG) puede ser inyectada junto con la gonadotropina coriónica humana (HCG) cuando se tratan hombres infértiles.

### **Embarazo**

Teniendo en cuenta las indicaciones de Menopur no debe utilizarse durante el embarazo.

### **Lactancia**

Teniendo en cuenta las indicaciones de Menopur no debe utilizarse durante la lactancia.

### **Sobredosificación**

Una sobre-estimulación de los ovarios puede provocarse luego de altas dosis de HMG seguida de una administración de hCG (ver Precauciones y Advertencias y Eventos Adversos). En caso de sobre-estimulación, la administración de HMG debe discontinuarse y abstenerse de cualquier tipo de administración de hCG.

### Fase Aguda:

Hiperestimulación leve (grado I), con agrandamiento leve de los ovarios, con secreción excesiva de esteroide y eventuales molestias abdominales; no se requiere tratamiento, sin embargo, el paciente debe ser advertido y controlado de cerca.

Hiperestimulación moderada (grado II), con quistes ováricos, con síntomas abdominales, náuseas, vómitos y diarrea; se indica monitoreo clínico y tratamiento sintomático, así como reemplazo de fluidos y electrolitos y, de ser necesario, se indica la administración de analgésicos. Debe tenerse en cuenta el desarrollo de hiperpotasemia.

Hiperestimulación severa (grado III), con quistes de ovario grandes, con ascitis, hidrotórax, distensión abdominal, dolor abdominal, disnea, retención de líquidos, hemoconcentración, aumento de la viscosidad sanguínea y aumento de la agregación plaquetaria con peligro de tromboembolia; la hospitalización es necesaria. Debe llevarse a cabo el mismo tratamiento que si ocurre hiperestimulación de grado II.

MB

Laboratorios Ferring S. R. gina 18 de 20  
Carlos Menta  
Apoderado

LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MEREGHINI  
M.N. 10.353

PROYECTO DE PROSPECTO

4362

Fase de estabilización:

Restricción de sodio, potasio e ingesta de líquidos para limitar la acumulación de fluidos en el cuerpo.

Fase resolutive:

A fin de prevenir la amenaza de edema pulmonar, podrían administrarse diuréticos en contraposición a la fase aguda.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666 / 4962-2247

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6648 / 4658-7777

**Precauciones especiales para su destrucción**

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

**Presentaciones**

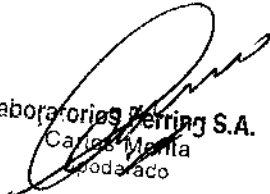
**MENOPUR® 75 U.I.:**


Envases conteniendo: 1 frasco ampolla con liofilizado + 1 ampolla con solvente; 5 frasco ampollas con liofilizado + 5 ampollas con solvente y 10 frascos ampollas con liofilizado + 10 ampollas con solvente.

**MENOPUR® 600 U.I.:**

- Envases conteniendo 1 frasco ampolla con polvo, 1 jeringa prellenada con solvente para su reconstitución, 1 aguja para su reconstitución, 9 toallitas embebidas en alcohol isopropílico y 9 jeringas con agujas descartables para la administración graduada en unidades de FSH/LH.

MB

  
Laboratorios Ferring S.A.  
Carlos María  
Posada

  
LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 10360

## PROYECTO DE PROSPECTO

4362

### **MENOPUR® 1200 U.I.:**

- Envases conteniendo 1 frasco ampolla con polvo, 2 jeringas prellenadas con solvente para su reconstitución, 1 aguja para su reconstitución, 18 toallitas embebidas en alcohol isopropílico y 18 jeringas con agujas descartables para la administración graduada en unidades de FSH/LH.

- Envases conteniendo 2 frascos ampollas con polvo, 4 jeringas prellenadas con solvente para su reconstitución, 2 agujas para su reconstitución, 36 toallitas embebidas en alcohol isopropílico y 36 jeringas con agujas descartables para la administración graduada en unidades de FSH/LH.

### **Condiciones de conservación y almacenamiento**

**MENOPUR® 75 U.I.:** Menopur debe ser mantenido a una temperatura entre 15°C y 25°C en su empaque original. Utilizar inmediatamente una vez reconstituido.

**MENOPUR® 600 U.I. – MENOPUR® 1200 U.I.:** Mantener en heladera (2°C – 8°C), en su estuche original para protegerlo de la luz. No congelar.

Luego de su reconstitución, la solución puede conservarse por un máximo de 28 días a no más de 25°C. No congelar.

### **MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

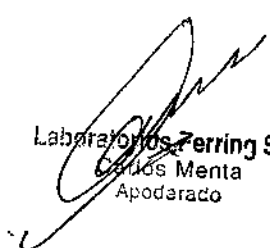
Certificado N° 50083


Importado por Laboratorios Ferring S.A.

Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**MENOPUR® 75 U.I. - MENOPUR® 600 U.I. - MENOPUR® 1200 U.I.:** Elaborado en Alemania por: Ferring GmbH, Wittland 11, DE-24109 Kiel, Alemania.

Fecha de última actualización:

  
Laboratorios Ferring S.A.  
Carlos Menta  
Apoderado

  
LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 10250

MB