

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEROPUR 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene menotropina altamente purificata (gonadotropina umana menopausale, HMG) corrispondente ad una attività ormone follicolo stimolante FSH di 75 UI ed un'attività ormone luteinizzante LH di 75 UI.

La Gonadotropina Corionica Umana (hCG) è un ormone naturalmente presente nelle urine di donne in postmenopausa, ed è contenuta in MEROPUR contribuendo all'attività totale dell'ormone luteinizzante.

Il principio attivo contenuto in MEROPUR è ottenuto dalle urine di donne in postmenopausa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: liofilizzato di colore da bianco a biancastro.

Aspetto del solvente: soluzione limpida e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

MEROPUR è indicato per il trattamento della sterilità nelle seguenti situazioni cliniche:

Anovulazione, inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOD), in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

Iperstimolazione ovarica controllata per l'induzione dello sviluppo follicolare multiplo durante tecniche di riproduzione assistita (ART) [ad esempio: fecondazione in vitro/trasferimento embrionale (FIVET), trasferimento di gameti all'interno delle tube (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI)].

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con MEROPUR deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di problemi di fertilità.

#### **Posologia**

I regimi posologici descritti sono validi sia per iniezioni sottocutanee che intramuscolari.

Esiste una grande variabilità individuale nella risposta ovarica alle gonadotropine esogene. Ciò rende impossibile definire uno schema di dosaggio uniforme.

Il dosaggio deve quindi essere stabilito individualmente secondo la risposta ovarica. MEROPUR può essere somministrato da solo o in combinazione con altri agonisti o antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH).

Le raccomandazioni sul dosaggio da utilizzare e la durata del trattamento possono variare secondo il protocollo di trattamento adottato.

### **Donne con anovulazione (inclusa PCOD)**

L'obiettivo del trattamento con MEROPUR è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf da cui l'ovocita verrà liberato dopo somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

La terapia con MEROPUR deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale. La dose iniziale raccomandata di MEROPUR è 75-150 UI al giorno, che deve essere mantenuta per almeno 7 giorni. La posologia va successivamente adattata in base alla risposta individuale della paziente che va valutata con il monitoraggio clinico (inclusa ecografia ovarica sola o in associazione con la misurazione dei livelli di estradiolo). Gli aggiustamenti dei dosaggi non devono essere fatti ad intervalli inferiori ai 7 giorni. L'aumento della dose consigliata è di 37,5 UI per aggiustamento, e non deve superare 75 UI. La dose massima giornaliera non deve essere superiore a 225 UI. Se la paziente non risponde adeguatamente alla terapia dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto, e la paziente deve ricominciare un trattamento con una dose iniziale maggiore rispetto al ciclo precedente.

Una volta raggiunta la risposta ottimale è necessario somministrare da 5000 a 10000 UI di hCG in una singola iniezione, un giorno dopo l'ultima iniezione di MEROPUR. E' preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali sia il giorno della somministrazione di hCG che il giorno seguente. Alternativamente può essere praticata una inseminazione intrauterina (IUI). Se si ottiene una risposta eccessiva a MEROPUR, il trattamento deve essere interrotto, si deve rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4) e la paziente deve usare un metodo contraccettivo barriera o astenersi dai rapporti sessuali fino all'inizio della successiva mestruazione.

### **Donne sottoposte a iperstimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo in tecniche di riproduzione assistita (ART)**

In un protocollo che prevede una down-regulation con un agonista del GnRH, la terapia con MEROPUR deve essere iniziata circa 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con l'agonista. In un protocollo che prevede una down-regulation con un antagonista del GnRH, la terapia con MEROPUR deve essere iniziata il secondo o terzo giorno del ciclo mestruale. La dose iniziale di MEROPUR raccomandata è di 150-225 UI al giorno per almeno i primi 5 giorni di terapia. Sulla base del monitoraggio clinico (che comprende un esame ecografico da solo o in associazione alla misurazione dei livelli ematici di estradiolo) il dosaggio successivo deve essere stabilito in base alla risposta individuale della paziente, e non deve superare le 150 UI per singolo adattamento. La dose massima giornaliera somministrata non deve superare le 450 UI e nella maggior parte dei casi non è raccomandata una durata superiore a 20 giorni.

Per indurre una maturazione finale dei follicoli nella preparazione del recupero follicolare, una volta ottenuto un numero sufficiente di follicoli di dimensioni appropriate, devono essere somministrati fino a 10.000 UI di hCG in unica iniezione. Le pazienti devono essere strettamente monitorate almeno nelle due settimane successive la somministrazione di hCG. Se si osserva una risposta eccessiva al trattamento, si deve interrompere la somministrazione di MEROPUR, si deve rinunciare all'hCG (vedere paragrafo 4.4) e la paziente deve usare un metodo contraccettivo barriera o astenersi dai rapporti sessuali fino alla successiva mestruazione.

### **Insufficienza renale/epatica**

Pazienti con insufficienza renale ed epatica non sono stati inclusi negli studi clinici (vedere paragrafo 5.2).

### **Popolazione pediatrica**

Non esiste alcun uso rilevante di MEROPUR nella popolazione pediatrica.

### **Modo di somministrazione**

MEROPUR è destinato alla somministrazione per iniezione sottocutanea (S.C.) o intramuscolare (I.M.) dopo ricostituzione con il solvente fornito. La polvere deve essere ricostituita subito prima dell'uso. Per evitare iniezione di volumi eccessivi, si possono ricostituire fino a 3 fiale di polvere in 1 ml di solvente fornito.

## **In generale**

Evitare di scuotere. La soluzione non deve essere usata se contiene particelle o non è limpida.

### **4.3. Controindicazioni**

MEROPUR è controindicato in donne con:

- tumori della ghiandola ipofisaria o dell'ipotalamo;
- carcinoma uterino, mammario o ovarico;
- gravidanza e allattamento;
- emorragie ginecologiche ad eziopatogenesi sconosciuta;
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- cisti ovariche o ingrossamento ovarico non associato alla sindrome dell'ovaio policistico.

Nelle condizioni seguenti essendo improbabile un esito favorevole del trattamento, MEROPUR non deve essere somministrato:

- insufficienza ovarica primitiva;
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza;
- fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

MEROPUR è una potente sostanza ad attività gonadotropa in grado di causare reazioni avverse da moderate a gravi e deve essere utilizzata solo da medici esperti nel trattamento di problemi di infertilità.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno di tempo da parte del medico e supporto da parte dei professionisti sanitari, monitoraggio ecografico della risposta ovarica, da solo o preferibilmente in associazione al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo a intervalli regolari. La variabilità inter-individuale di risposta al trattamento con menotropina è molto ampia, con una risposta molto scarsa in alcune pazienti. Deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione all'obiettivo del trattamento.

La prima iniezione di MEROPUR deve essere effettuata sotto il diretto controllo del medico.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere attentamente valutata l'infertilità della coppia e devono essere valutate presunte controindicazioni alla gravidanza. In particolare si deve valutare la presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipofisari o ipotalamici, ed effettuare la terapia specifica adeguata.

Le pazienti sottoposte a procedure di stimolazione dello sviluppo follicolare, sia nell'ambito di un trattamento per infertilità anovulatoria che con procedure ART, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'osservanza del dosaggio raccomandato di MEROPUR, dello schema di somministrazione consigliato e il monitoraggio attento della terapia riducono al minimo l'incidenza di tali eventi. L'interpretazione acuta dell'indice di sviluppo follicolare e della sua maturazione richiede medici esperti nell'interpretazione dei relativi tests.

### **Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)**

L'OHSS è un evento medico distinto dall'ingrossamento ovarico non complicato. L'OHSS è una sindrome che può manifestarsi con gradi crescenti di gravità. Comprende marcato ingrossamento ovarico, elevati livelli di steroidi sessuali nel siero, ed un aumento della permeabilità vascolare che può portare ad un accumulo di liquidi nel peritoneo, nelle pleure e raramente nel pericardio.

Nei casi gravi di OHSS possono essere osservati i seguenti sintomi: dolore addominale, distensione addominale, grave ingrossamento delle ovaie, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilanciamento degli elettroliti, ascite, emoperitoneo, effusione pleurica, idrotorace, insufficienza polmonare acuta, eventi tromboembolici.

Una eccessiva risposta al trattamento con gonadotropine raramente porta a OHSS a meno che venga somministrato hCG per provocare l'ovulazione. Perciò in caso di iperstimolazione ovarica è prudente rinunciare all'hCG ed avvisare la paziente di evitare il coito o di usare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni. L'OHSS può progredire rapidamente (da 24 ore a diversi giorni) fino a diventare una condizione medica grave, perciò le pazienti devono essere seguite attentamente per almeno le due settimane successive la somministrazione di hCG.

L'osservanza del dosaggio raccomandato di MEROPUR e dello schema di somministrazione consigliato, e il monitoraggio attento della terapia riducono al minimo l'incidenza di iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Nelle tecniche ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può ridurre il verificarsi di iperstimolazione.

L'OHSS può essere più grave e prolungata se interviene una gravidanza. Più spesso, l'OHSS insorge dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge la sua massima gravità circa sette-dieci giorni dopo il trattamento. Normalmente l'OHSS si risolve spontaneamente con la comparsa del mestruo.

In caso di OHSS grave, si deve interrompere il trattamento con gonadotropine se in corso, la paziente deve essere ricoverata in ospedale per iniziare una terapia adeguata.

Tale sindrome si presenta in percentuali elevate in pazienti con malattia dell'ovaio policistico.

### **Gravidanze multiple**

Gravidanze multiple, specialmente se di numero elevato, comportano e aumentano il rischio di esiti materni e perinatali sfavorevoli.

Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione con gonadotropine, l'incidenza di gravidanze multiple è maggiore rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte delle gravidanze multiple sono gemellari. E' raccomandato un attento monitoraggio della risposta ovarica per minimizzare il rischio di gravidanze multiple.

Nelle pazienti sottoposte a procedure ART il rischio di gravidanze multiple è legato principalmente al numero di embrioni impiantati, alla loro qualità e all'età della paziente.

La paziente deve essere informata del rischio di gravidanza multipla prima di iniziare il trattamento.

### **Interruzioni di gravidanza**

L'incidenza di interruzioni di gravidanza per aborto è più elevata in pazienti sottoposte a stimolazione per lo sviluppo follicolare con procedure ART che nella popolazione normale.

### **Gravidanza ectopica**

Donne con anamnesi di malattie tubariche sono a rischio di gravidanza ectopica sia in caso di gravidanza spontanea che da trattamento per infertilità. La prevalenza di gravidanze ectopiche riportata dopo trattamento IVF è stata da 2% a 5%, in confronto a quella della popolazione generale risultata da 1% a 1,5%.

### **Tumori del sistema riproduttivo**

Sono stati riportati casi di tumori, sia benigni che maligni, delle ovaie o di altri organi del sistema riproduttivo, in donne sottoposte a regimi con più farmaci per il trattamento dell'infertilità. Non è ancora stato stabilito se il trattamento con gonadotropine aumenta il rischio basale di tali tumori in donne non fertili.

### **Malformazioni congenite**

La prevalenza di malformazioni congenite dopo ART può essere lievemente più elevata che dopo gravidanza spontanea. Si pensa che ciò sia dovuto a differenze nelle caratteristiche dei genitori (ad es. età materna, caratteristiche dello sperma) e a gravidanze multiple.

### **Eventi tromboembolici**

Donne con fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, obesità grave (Indice di Massa Corporea > 30 kg/m<sup>2</sup>) o trombofilia, possono avere un aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi o arteriosi, durante o dopo il trattamento con gonadotropine. In queste donne si deve valutare il beneficio atteso dalla somministrazione di gonadotropine in confronto al rischio. Si deve

sottolineare tuttavia che anche la gravidanza stessa porta ad un aumento del rischio di comparsa di eventi tromboembolici.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con MEROPUR nella specie umana.

Sebbene in assenza di studi clinici controllati, ci si attende che l'uso concomitante di MEROPUR e clomifene citrato possa aumentare la risposta follicolare. Nel caso si utilizzi un GnRH agonista per la desensibilizzazione ipofisaria, può essere necessario utilizzare dosaggi più elevati di MEROPUR per ottenere una risposta follicolare adeguata.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Fertilità

L'uso di MEROPUR è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

##### Gravidanza

MEROPUR è controindicato in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

I dati sull'uso di menotropina in donne in gravidanza sono assenti o limitati. Non sono stati effettuati studi sull'animale per valutare gli effetti di MEROPUR durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

MEROPUR è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, è improbabile che MEROPUR abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più gravi e frequentemente riportati durante il trattamento con MEROPUR negli studi clinici sono OHSS, dolore addominale, distensione dell'addome, cefalea, e dolore al sito di iniezione, con una incidenza fino al 5%. La tabella seguente riporta gli effetti collaterali principali in donne trattate con MEROPUR secondo classificazione per sistemi ed organi (SOCs) e frequenza nel corso degli studi clinici. Inoltre, gli effetti indesiderati notati durante l'esperienza post-marketing sono menzionati con frequenza non nota.

Classificazione per sistemi ed organi	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non Comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Non nota
Patologie dell'occhio				Disturbi visivi <sup>a</sup>
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, distensione dell'addome, nausea, ingrossamento addominale	Vomito, disturbi addominali, diarrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione <sup>b</sup>	Affaticamento		Piressia, malessere
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità <sup>c</sup>
Esami diagnostici				Aumento di peso

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Dolore muscoloscheletrico <sup>d</sup>
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri		
Patologie dell'apparato riproduttivo	OHSS <sup>e</sup> , dolore pelvico <sup>f</sup>	Cisti ovariche, disturbi al seno <sup>g</sup>		Torsione ovarica <sup>e</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Acne, eruzione cutanea	Prurito, orticaria
Patologie vascolari		Vampate di calore		Tromboembolismo <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Durante il periodo post-marketing sono stati segnalati, come disturbi visivi, casi singoli di amaurosi temporanea, diplopia, midriasi, scotoma, fotopsia, corpi mobili vitreali, visione offuscata e alterazione della vista.

<sup>b</sup> La reazione al sito di iniezione più frequentemente segnalata è stata dolore al sito di iniezione.

<sup>c</sup> Raramente sono stati segnalati casi di reazioni allergiche localizzate o generalizzate, comprese reazioni anafilattiche, con sintomatologia associata.

<sup>d</sup> Il dolore muscoloscheletrico include artralgia, mal di schiena, dolore al collo e dolore alle estremità.

<sup>e</sup> In seguito all'uso di MEROPUR negli studi clinici sono stati segnalati sintomi gastrointestinali associati a OHSS quali distensione e malessere addominale, nausea, vomito e diarrea. In casi di OHSS gravi sono stati segnalati come complicazioni rare asciti e raccolta di liquidi a livello pelvico, versamento pleurico, dispnea, oliguria, eventi tromboembolici e torsione ovarica.

<sup>f</sup> Il dolore pelvico include dolore ovarico e dolore agli annessi uterini.

<sup>g</sup> I disturbi al seno includono dolore al seno, dolorabilità mammaria al tatto, fastidio mammario, dolore ai capezzoli e tumefazione mammaria.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### 4.9. Sovradosaggio

Non sono noti gli effetti da sovradosaggio. Tuttavia si può prevedere l'insorgenza di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafo 4.4).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Gonadotropine, codice ATC: G03GA02

MEROPUR è prodotto da urine di donne in post-menopausa. La Gonadotropina Corionica Umana (hCG), un ormone naturalmente presente nelle urine di donne in post-menopausa, è contenuta in MEROPUR contribuendo all'attività totale dell'ormone luteinizzante.

La menotropina, che presenta attività FSH e LH, induce la crescita e lo sviluppo dei follicoli ovarici così come la produzione di steroidi gonadici in donne senza insufficienza ovarica primitiva.

FSH è il veicolo primario per il reclutamento e la crescita follicolare nei primi stadi della follicologenesi, mentre LH è importante per la steroidogenesi ovarica ed è coinvolto negli eventi fisiologici che portano allo sviluppo di un follicolo preovulatorio appropriato. La crescita follicolare può essere stimolata da FSH in totale assenza di LH, ma i follicoli risultanti si sviluppano in maniera anormale e sono associati a bassi livelli di estradiolo e all'incapacità di luteinizzare fino a uno stimolo ovulatorio normale.

In accordo con l'azione dell'LH nel potenziamento della steroidogenesi, i livelli di estradiolo associati al trattamento con MEROPUR sono più elevati rispetto a quelli associati al trattamento con prodotti a base di FSH ricombinante in cicli FIVET/ICSI di pazienti sottoposte a down-regulation. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel monitoraggio della risposta delle pazienti basato sui livelli di estradiolo. Non si sono evidenziate differenze nei livelli di estradiolo in seguito all'uso di protocolli di induzione dell'ovulazione a bassi dosaggi in pazienti anovulatorie.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

E' stato documentato il profilo farmacocinetico dell'FSH in MEROPUR. Dopo 7 giorni di dosaggio ripetuto con 150 UI di MEROPUR in donne volontarie sane sottoposte a down-regulation, le concentrazioni massime plasmatiche di FSH (rispetto al valore basale) (media±SD) sono risultate  $8,9 \pm 3,5$  UI/L e  $8,5 \pm 3,2$  UI/L rispettivamente per somministrazione SC e IM. Le concentrazioni massime di FSH sono state raggiunte entro 7 ore per entrambe le vie di somministrazione. Dopo somministrazione ripetuta, l'FSH è stato eliminato con una emivita (media±SD) pari a  $30 \pm 11$  ore e  $27 \pm 9$  ore rispettivamente per somministrazione SC e IM.

Anche se la curva delle concentrazioni individuali di LH verso il tempo mostra un aumento delle concentrazioni di LH dopo somministrazione di MEROPUR, i dati disponibili sono troppo dispersi per consentire una analisi farmacocinetica.

La menotropina viene escretata principalmente per via renale.

Non è stata indagata la farmacocinetica di MEROPUR in pazienti con disfunzioni renali o epatiche.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, che non siano già stati evidenziati dall'ampia esperienza clinica.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva per valutare gli effetti di MEROPUR durante la gravidanza o nella fase post-parto, pertanto MEROPUR non è indicato durante questi periodi.

MEROPUR è costituito da ormoni di derivazione naturale e ci si aspetta che non sia genotossico.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità, poiché l'indicazione è per il trattamento a breve termine.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### Elenco degli eccipienti

*Polvere:*

Lattosio monoidrato

Polisorbato 20

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

*Solvente:*

Sodio cloruro

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

## **6.2. Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

## **6.3. Periodo di validità**

Polvere: 2 anni

Solvente: 3 anni

Per uso singolo e immediato dopo ricostituzione.

## **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare. Conservare nel confezionamento originale per proteggerlo dalla luce.

## **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

MEROPUR è disponibile nei seguenti contenitori e confezioni:

Polvere: flaconcino in vetro (tipo I) incolore da 2 ml con chiusura in gomma e sovracapsula.

Solvente: fiala in vetro (tipo I) incolore da 1 ml.

Il prodotto è disponibile in confezioni da 5 o 10 flaconcini con il corrispondente numero di fiale solvente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La polvere deve essere ricostituita solo con il solvente fornito con la confezione.

Inserire un ago per la ricostituzione alla siringa. Prelevare l'intero contenuto della fiala solvente ed iniettare il contenuto totale nel flaconcino contenente la polvere. La polvere deve sciogliersi rapidamente fino a diventare una soluzione limpida. Se così non dovesse accadere, ruotare il flaconcino dolcemente tra le mani fino a quando la soluzione diventa limpida. Evitare di scuotere vigorosamente.

Se necessario, la soluzione può essere trasferita nuovamente nella siringa e da lì in un altro flaconcino di polvere fino a raggiungere la dose prescritta. In una fiala di solvente possono essere disciolti fino a 3 flaconcini di polvere.

Quando la dose prescritta è stata raggiunta, trasferire la soluzione nella siringa, sostituire l'ago per la ricostituzione con un ago ipodermico e somministrare immediatamente.

La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle indissolte o se è torbida.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**



Ferring S.p.A. - Via C. Imbonati 18 – 20159 Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Confezione 5 flaconcini liofilizzato + 5 fiale solvente: A.I.C. N. 036749012

Confezione 10 flaconcini liofilizzato + 10 fiale solvente: A.I.C. N. 036749024

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Agosto 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEROPUR 600 UI Polvere e Solvente per soluzione iniettabile  
MEROPUR 1200 UI Polvere e Solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MEROPUR 600 UI: Ogni flaconcino di polvere contiene menotropina altamente purificata (gonadotropina umana della menopausa, HMG) corrispondente a un'attività ormone follicolo stimolante FSH di 600 UI e un'attività ormone luteinizzante LH di 600 UI. Dopo ricostituzione, 1 ml di soluzione ricostituita contiene 600 UI di menotropina altamente purificata.

MEROPUR 1200 UI: Ogni flaconcino di polvere contiene menotropina altamente purificata (gonadotropina umana della menopausa, HMG) corrispondente a un'attività ormone follicolo stimolante FSH di 1200 UI e un'attività ormone luteinizzante LH di 1200 UI. Dopo ricostituzione, 1 ml di soluzione ricostituita contiene 600 UI di menotropina altamente purificata.

La gonadotropina corionica umana (hCG) è un ormone naturalmente presente nelle urine di donne in postmenopausa, ed è contenuta in MEROPUR dando il maggior contributo all'attività LH.

Il principio attivo contenuto in MEROPUR è ottenuto dalle urine di donne in postmenopausa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: liofilizzato di colore da bianco a biancastro.

Aspetto del solvente: soluzione limpida e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.3. Indicazioni terapeutiche

MEROPUR è indicato per il trattamento della sterilità nelle seguenti situazioni cliniche:

Anovulazione, inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOD), in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

Iperstimolazione ovarica controllata per l'induzione dello sviluppo follicolare multiplo durante tecniche di riproduzione assistita (ART) [ad esempio: fecondazione in vitro/trasferimento embrionale (FIVET), trasferimento di gameti all'interno delle tube (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI)].

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con MEROPUR deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di problemi di fertilità.

### **Posologia**

Esiste una grande variabilità individuale nella risposta ovarica alle gonadotropine esogene. Ciò rende impossibile definire uno schema posologico uniforme.

Quindi la dose deve essere stabilita individualmente secondo la risposta ovarica. MEROPUR può essere somministrato da solo o in associazione con altri agonisti o antagonisti dell'ormone di liberazione delle gonadotropine (GnRH).

Le raccomandazioni sulle dosi da utilizzare e sulla durata del trattamento possono variare secondo il protocollo di trattamento adottato.

### ***Donne con anovulazione (inclusa PCOD)***

L'obiettivo del trattamento con MEROPUR è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf da cui l'ovocita verrà liberato dopo somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

La terapia con MEROPUR deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale. La dose iniziale raccomandata di MEROPUR è 75-150 UI al giorno, che deve essere mantenuta per almeno 7 giorni. La posologia va successivamente adattata in base alla risposta individuale della paziente che va valutata con il monitoraggio clinico (inclusa ecografia ovarica sola o in associazione con la misurazione dei livelli di estradiolo). Gli aggiustamenti della dose non possono essere fatti a intervalli inferiori ai 7 giorni. L'aumento della dose consigliato è 37,5 UI per aggiustamento, e non deve superare 75 UI. La dose massima giornaliera non deve essere superiore a 225 UI. Se la paziente non risponde adeguatamente alla terapia dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto, e la paziente deve ricominciare un trattamento con una dose iniziale maggiore rispetto al ciclo precedente.

Una volta raggiunta la risposta ottimale è necessario somministrare da 5000 a 10.000 UI di hCG in una singola iniezione, un giorno dopo l'ultima iniezione di MEROPUR. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali sia il giorno della somministrazione di hCG che il giorno seguente. Alternativamente può essere praticata una inseminazione intrauterina (IUI). Se si ottiene una risposta eccessiva a MEROPUR, il trattamento deve essere interrotto, si deve rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4) e la paziente deve usare un metodo contraccettivo barriera o astenersi dai rapporti sessuali fino all'inizio della successiva mestruazione.

### ***Donne sottoposte a iperstimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo in tecniche di riproduzione assistita (ART)***

In un protocollo che prevede una down-regulation con un agonista del GnRH, la terapia con MEROPUR deve essere iniziata circa 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con l'agonista. In un protocollo che prevede una down-regulation con un antagonista del GnRH, la terapia con MEROPUR deve essere iniziata il secondo o terzo giorno del ciclo mestruale. La dose iniziale di MEROPUR raccomandata è 150-225 UI al giorno almeno per i primi 5 giorni di terapia. Sulla base del monitoraggio clinico (che comprende un esame ecografico da solo o in associazione alla misurazione dei livelli ematici di estradiolo) la dose successiva deve essere stabilita in base alla risposta individuale della paziente, e non deve superare 150 UI per singolo adattamento. La dose massima giornaliera somministrata non deve superare 450 UI e nella maggior parte dei casi non è raccomandata una durata superiore a 20 giorni.

Nella preparazione del recupero degli ovociti, una volta ottenuto un numero sufficiente di follicoli di dimensioni appropriate, devono essere somministrati fino a 10.000 UI di hCG in unica iniezione per indurre la maturazione finale dei follicoli. Le pazienti devono essere strettamente monitorate almeno nelle due settimane successive la somministrazione di hCG. Se si osserva una risposta eccessiva al trattamento, si deve interrompere la somministrazione di MEROPUR, si deve rinunciare all'hCG (vedere paragrafo 4.4) e la paziente deve usare un metodo contraccettivo barriera o astenersi dai rapporti sessuali fino alla successiva mestruazione.

### ***Insufficienza renale/epatica***

Negli studi clinici non sono stati inclusi pazienti con insufficienza renale ed epatica (vedere paragrafo 5.2).

### ***Popolazione pediatrica***

Non esiste alcun uso rilevante di MEROPUR nella popolazione pediatrica.

### **Modo di somministrazione**

MEROPUR è destinato alla somministrazione per iniezione sottocutanea (S.C.) dopo ricostituzione della polvere con il solvente fornito. La polvere deve essere ricostituita prima dell'uso. La soluzione ricostituita serve per iniezioni multiple e può essere usata fino a 28 giorni.

### ***In generale***

Evitare di scuotere. La soluzione non deve essere usata se contiene particelle o non è limpida.

## **4.3. Controindicazioni**

MEROPUR è controindicato in donne con:

- tumori della ghiandola ipofisaria o dell'ipotalamo;
- carcinoma ovarico, uterino o mammario;
- gravidanza e allattamento;
- emorragie ginecologiche ad eziopatogenesi sconosciuta;
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- cisti ovariche o ingrossamento ovarico non associato alla sindrome dell'ovaio policistico.

Nelle condizioni seguenti, essendo improbabile un esito favorevole del trattamento, MEROPUR non deve essere somministrato:

- insufficienza ovarica primitiva;
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza;
- fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

## **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

MEROPUR è una potente sostanza ad attività gonadotropa in grado di causare reazioni avverse da moderate a gravi e deve essere utilizzata solo da medici esperti nel trattamento di problemi di infertilità.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno di tempo da parte dei medici e degli operatori sanitari di supporto, monitoraggio ecografico della risposta ovarica, da solo o preferibilmente in associazione al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo a intervalli regolari. La variabilità inter-individuale di risposta al trattamento con menotropina è molto ampia, con una risposta molto scarsa in alcune pazienti. Deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione all'obiettivo del trattamento.

La prima iniezione di MEROPUR deve essere effettuata sotto il diretto controllo del medico.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere attentamente valutata l'infertilità della coppia e devono essere valutate presunte controindicazioni alla gravidanza. In particolare si deve valutare la presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipofisari o ipotalamici, ed effettuare la terapia specifica adeguata.

Le pazienti sottoposte a procedure di stimolazione dello sviluppo follicolare, sia nell'ambito di un trattamento per infertilità anovulatoria che con procedure ART, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'osservanza del dosaggio raccomandato di MEROPUR, dello schema di somministrazione consigliato e il monitoraggio attento della terapia riducono al minimo l'incidenza di tali

eventi. L'interpretazione acuta dell'indice di sviluppo follicolare e della sua maturazione richiede medici esperti nell'interpretazione dei relativi test.

### **Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)**

L'OHSS è un evento medico distinto dall'ingrossamento ovarico non complicato. L'OHSS è una sindrome che può manifestarsi con gradi crescenti di gravità. Comprende marcato ingrossamento ovarico, elevati livelli di steroidi sessuali nel siero, aumento della permeabilità vascolare che può portare ad accumulo di liquidi nel peritoneo, nelle pleure e, raramente, nel pericardio.

Nei casi gravi di OHSS possono essere osservati i seguenti sintomi: dolore addominale, distensione addominale, grave ingrossamento delle ovaie, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilanciamento degli elettroliti, ascite, emoperitoneo, effusione pleurica, idrotorace, insufficienza polmonare acuta, eventi tromboembolici.

Una eccessiva risposta al trattamento con gonadotropine raramente porta a OHSS a meno che venga somministrato hCG per provocare l'ovulazione. Perciò in caso di iperstimolazione ovarica è prudente rinunciare all'hCG ed avvisare la paziente di evitare il coito o di usare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni. L'OHSS può progredire rapidamente (da 24 ore a diversi giorni) fino a diventare una condizione medica grave, perciò le pazienti devono essere seguite attentamente per almeno le due settimane successive la somministrazione di hCG.

L'osservanza della dose raccomandata di MEROPUR e dello schema di somministrazione consigliato e il monitoraggio attento della terapia riducono al minimo l'incidenza di iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Nelle tecniche ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può ridurre il verificarsi di iperstimolazione.

L'OHSS può essere più grave e prolungata se interviene una gravidanza. Più spesso, l'OHSS insorge dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge la sua massima gravità circa sette-dieci giorni dopo il trattamento. Normalmente l'OHSS si risolve spontaneamente con la comparsa della mestruazione.

In caso di OHSS grave, si deve interrompere il trattamento con gonadotropine se in corso, la paziente deve essere ricoverata in ospedale per iniziare una terapia adeguata.

Tale sindrome si presenta in percentuali elevate in pazienti con malattia dell'ovaio policistico.

### **Gravidanze Multiple**

La gravidanza multipla, specialmente se di numero elevato, comporta e aumenta il rischio di esiti materni e perinatali sfavorevoli.

Nelle pazienti sottoposte a induzione dell'ovulazione con gonadotropine, l'incidenza di gravidanze multiple è maggiore rispetto al concepimento naturale. La maggior parte delle gravidanze multiple è gemellare. È raccomandato un attento monitoraggio della risposta ovarica per minimizzare il rischio di gravidanze multiple.

Nelle pazienti sottoposte a procedure ART il rischio di gravidanza multipla è legato principalmente al numero di embrioni impiantati, alla loro qualità e all'età della paziente.

La paziente deve essere informata del rischio di gravidanza multipla prima di iniziare il trattamento.

### **Interruzione di gravidanza**

L'incidenza di interruzioni di gravidanza per aborto è più elevata in pazienti sottoposte a stimolazione per lo sviluppo follicolare con procedure ART che nella popolazione normale.

### **Gravidanza Ectopica**

Donne con anamnesi di malattie tuberliche sono a rischio di gravidanza ectopica in caso sia di gravidanza spontanea sia da trattamento per infertilità. La prevalenza di gravidanze ectopiche riportata dopo trattamento IVF è stata da 2% a 5%, in confronto a quella della popolazione generale risultata da 1% a 1,5%.

### **Tumori del sistema riproduttivo**

Sono stati riportati casi di tumori, sia benigni sia maligni, delle ovaie o di altri organi del sistema riproduttivo, in donne sottoposte a regimi con più farmaci per il trattamento dell'infertilità. Non è ancora stato stabilito se il trattamento con gonadotropine aumenta il rischio basale di tali tumori in donne non fertili.

### **Malformazioni congenite**

La prevalenza di malformazioni congenite dopo ART può essere lievemente più elevata che dopo gravidanza spontanea. Si pensa che ciò sia dovuto a differenze nelle caratteristiche dei genitori (ad es. età materna, caratteristiche dello sperma) e a gravidanze multiple.

### **Eventi Tromboembolici**

Donne con fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, obesità grave (Indice di Massa Corporea  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) o trombofilia, possono avere un aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi o arteriosi, durante o dopo il trattamento con gonadotropine. In queste donne si deve valutare il beneficio atteso dalla somministrazione di gonadotropine in confronto al rischio. Si deve sottolineare tuttavia che anche la gravidanza stessa causa un aumento del rischio di comparsa di eventi tromboembolici.

## **4.6. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione con MEROPUR nella specie umana.

Sebbene in assenza di studi clinici controllati, ci si attende che l'uso concomitante di MEROPUR e clomifene citrato possa aumentare la risposta follicolare. Nel caso si utilizzi un GnRH agonista per la desensibilizzazione ipofisaria, può essere necessario utilizzare dosi più elevate di MEROPUR per ottenere una risposta follicolare adeguata.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

MEROPUR è controindicato in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

I dati sull'uso di menotropina in donne in gravidanza sono assenti o limitati. Non sono stati effettuati studi sull'animale per valutare gli effetti di MEROPUR durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

### **Allattamento**

MEROPUR è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

### **Fertilità**

L'uso di MEROPUR è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, è improbabile che MEROPUR abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## **4.8. Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più gravi e frequentemente segnalati durante il trattamento con MEROPUR negli studi clinici sono OHSS, dolore addominale, cefalea, distensione dell'addome, dolore al sito di iniezione, con una incidenza fino al 5%. La tabella seguente riporta gli effetti collaterali principali in donne trattate con MEROPUR secondo la classificazione per sistemi e organi (SOCs) e frequenza nel corso degli studi clinici. Inoltre, gli effetti indesiderati notati durante l'esperienza post-marketing sono menzionati con frequenza non nota.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non Comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Non nota</b>
Patologie dell'occhio				Disturbi visivi <sup>a</sup>
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, distensione dell'addome, nausea, ingrossamento addominale	Vomito, disturbi addominali, diarrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione <sup>b</sup>	Affaticamento		Piressia, malessere
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità <sup>c</sup>
Esami diagnostici				Aumento di peso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Dolore muscoloscheletrico <sup>d</sup>
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	OHSS <sup>e</sup> , dolore pelvico <sup>f</sup>	Cisti ovariche, disturbi al seno <sup>g</sup>		Torsione ovarica <sup>e</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Acne, eruzione cutanea	Prurito, orticaria
Patologie vascolari		Vampate di calore		Tromboembolismo <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Durante il periodo post-marketing sono stati segnalati, come disturbi visivi, casi singoli di amaurosi temporanea, diplopia, midriasi, scotoma, fotopsia, corpi mobili vitreali, visione offuscata e alterazione della vista.

<sup>b</sup> La reazione al sito di iniezione più frequentemente riportata è stata dolore al sito di iniezione.

<sup>c</sup> Raramente sono stati segnalati casi di reazioni allergiche localizzate o generalizzate, comprese reazioni anafilattiche, con sintomatologia associata.

<sup>d</sup> Il dolore muscoloscheletrico include artralgia, mal di schiena, dolore al collo e dolore alle estremità.

<sup>e</sup> In seguito all'uso di MEROPUR negli studi clinici sono stati segnalati sintomi gastrointestinali associati a OHSS quali distensione e malessere addominale, nausea, vomito e diarrea. In casi di OHSS gravi sono stati segnalati, come complicazioni rare, asciti e raccolta di liquidi a livello pelvico, versamento pleurico, dispnea, oliguria, eventi tromboembolici e torsione ovarica.

<sup>f</sup> Il dolore pelvico include dolore ovarico e dolore agli annessi uterini.

<sup>g</sup> I disturbi al seno includono dolore al seno, dolorabilità mammaria al tatto, fastidio mammario, dolore ai capezzoli e tumefazione mammaria.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono noti effetti da sovradosaggio. Tuttavia si può prevedere l'insorgenza della sindrome da iperstimolazione ovarica (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Gonadotropine  
ATC: G03GA02

MEROPUR è prodotto da urine di donne in post-menopausa. La gonadotropina corionica umana (hCG), un ormone naturalmente presente nelle urine di donne in post-menopausa, è contenuta in MEROPUR dando il maggior contributo all'attività LH.

La menotropina, che presenta attività FSH e LH, induce la crescita e lo sviluppo dei follicoli ovarici così come la produzione di steroidi gonadici in donne senza insufficienza ovarica primitiva.

L'FSH è lo stimolo primario per il reclutamento e la crescita follicolare nei primi stadi della follicologenesi, mentre l'LH è importante per la steroidogenesi ovarica ed è coinvolto negli eventi fisiologici che portano allo sviluppo di un follicolo preovulatorio appropriato. La crescita follicolare può essere stimolata da FSH in totale assenza di LH, ma i follicoli risultanti si sviluppano in maniera anormale e sono associati a bassi livelli di estradiolo e all'incapacità di luteinizzare fino a uno stimolo ovulatorio normale.

In accordo con l'azione dell'LH nel potenziamento della steroidogenesi, i livelli di estradiolo associati al trattamento con MEROPUR sono più elevati rispetto a quelli associati al trattamento con prodotti a base di FSH ricombinante in cicli FIVET/ICSI di pazienti sottoposte a down-regulation. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel monitoraggio della risposta delle pazienti basato sui livelli di estradiolo. Non si sono evidenziate differenze nei livelli di estradiolo in seguito all'uso di protocolli di induzione dell'ovulazione a basse dosi in pazienti anovulatorie.



## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

È stato documentato il profilo farmacocinetico dell'FSH in MEROPUR. Dopo 7 giorni di dosaggio ripetuto con 150 UI di MEROPUR in donne volontarie sane sottoposte a down-regulation, le concentrazioni massime plasmatiche di FSH (rispetto al valore basale) (media $\pm$ SD) sono risultate  $8,9 \pm 3,5$  UI/l e  $8,5 \pm 3,2$  UI/l rispettivamente per somministrazione SC e IM. Le concentrazioni massime di FSH sono state raggiunte entro 7 ore per entrambe le vie di somministrazione. Dopo somministrazione ripetuta, l'FSH è stato eliminato con una emivita (media  $\pm$ SD) pari a  $30 \pm 11$  ore e  $27 \pm 9$  ore rispettivamente per somministrazione SC e IM. Anche se la curva delle concentrazioni individuali di LH in funzione del tempo mostra un aumento delle concentrazioni di LH dopo somministrazione di MEROPUR, i dati disponibili sono troppo dispersi per consentire un'analisi farmacocinetica.

La menotropina viene escreta principalmente per via renale.

Non è stata indagata la farmacocinetica di MEROPUR in pazienti con disfunzioni renali o epatiche.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, che non siano già stati evidenziati dall'ampia esperienza clinica.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva per valutare gli effetti di MEROPUR durante la gravidanza o nella fase post-parto, pertanto MEROPUR non è indicato durante questi periodi.

MEROPUR è costituito da ormoni di derivazione naturale e ci si aspetta che non sia genotossico.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità, poiché l'indicazione è per il trattamento a breve termine.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### Elenco degli eccipienti

Polvere:

Lattosio monoidrato, polisorbato 20, sodio fosfato bibasico eptaidrato (per la regolazione del pH), acido fosforico (per la regolazione del pH).

Solvente:

Metacresolo, acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato ad altri farmaci.

### 6.3. Periodo di validità

Polvere: 3 anni

Solvente: 3 anni

Dopo ricostituzione, la soluzione deve essere conservata per massimo 28 giorni a una temperatura non superiore a 25°C. Non congelare.

### 6.6. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione del medicinale, si veda paragrafo 6.3.

### 6.7. Natura e contenuto del contenitore

MEROPUR 600 UI:

Polvere: flaconcino (vetro tipo I) incolore da 2 ml con chiusura in gomma (alobutilica) e sovracapsula.

Solvente: siringa preriempita 1 ml (vetro tipo I) con cappuccio in gomma (elastomerica) e terminale dello stantuffo in gomma (alobutilica).

Il prodotto è disponibile in confezioni da 1 flaconcino di polvere, 1 siringa pre-riempita di solvente per la ricostituzione, 1 ago per la ricostituzione e 9 siringhe monouso per la somministrazione, graduate in unità di FSH/LH, con ago prefissato.

MEROPUR 1200 UI:

Polvere: flaconcino (vetro tipo I) incolore da 2 ml con chiusura in gomma (alobutilica) e sovracapsula.

Solvente: siringa preriempita 1 ml (vetro tipo I) con cappuccio in gomma (elastomerica) e terminale dello stantuffo in gomma (alobutilica).

Il prodotto è disponibile in confezioni da 1 flaconcino di polvere con 2 siringhe pre-riempite di solvente per la ricostituzione, 1 ago per la ricostituzione e 18 siringhe monouso per la somministrazione, graduate in unità di FSH/LH, con ago prefissato.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La polvere deve essere ricostituita solo con il solvente fornito nella confezione.

Inserire l'ago per la ricostituzione sulla siringa pre-riempita. Iniettare l'intero contenuto di solvente nel flaconcino contenente la polvere. MEROPUR 600 UI deve essere ricostituito, prima dell'uso, con una siringa pre-riempita di solvente. MEROPUR 1200 UI deve essere ricostituito, prima dell'uso, con due siringhe pre-riempite di solvente. La polvere deve sciogliersi rapidamente fino a diventare una soluzione limpida. Se così non dovesse accadere, ruotare il flaconcino delicatamente tra le mani fino a quando la soluzione diventa limpida. Evitare di scuotere.

Le siringhe per la somministrazione monouso con ago pre-fissato sono graduate in unità di FSH/LH da 37,5 a 600 UI. Aspirare dal flaconcino la soluzione ricostituita con la siringa per la somministrazione per iniezione in base alla dose prescritta e somministrare immediatamente. Ogni ml della soluzione ricostituita contiene 600 UI di FSH e LH.

I flaconcini ricostituiti di MEROPUR 600 UI o 1200 UI sono per uso individuale in un unico paziente.

La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle indissolte o se è torbida.

Il prodotto non utilizzato e tutti i materiali di scarto devono essere eliminati in conformità alla legge vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ferring S.p.A. - Via C. Imbonati 18 – 20159 Milano

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

600 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile "1 flaconcino polvere + 1 siringa pre-riempita 1 ml solvente + ago + 9 siringhe monouso" - AIC n. 036749036

1200 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile "1 flaconcino polvere + 2 siringhe pre-riempite 1 ml solvente + ago + 18 siringhe monouso" - AIC n.036749048

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: Agosto 2011

Rinnovo: Gennaio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEROPUR 600 UI soluzione iniettabile in penna pre-riempita

MEROPUR 1200 UI soluzione iniettabile in penna pre-riempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MEROPUR 600 UI soluzione iniettabile:

Una penna pre-riempita multidose rilascia menotropina altamente purificata (gonadotropina umana della menopausa, HMG) corrispondente a un'attività ormonale follicolo-stimolante FSH di 600 UI e un'attività ormonale luteinizzante LH di 600 UI in 0,96 mL di soluzione.

MEROPUR 1200 UI soluzione iniettabile:

Una penna pre-riempita multidose rilascia menotropina altamente purificata (gonadotropina umana della menopausa, HMG) corrispondente a un'attività ormonale follicolo stimolante FSH di 1200 UI e un'attività ormonale luteinizzante LH di 1200 UI in 1,92 mL di soluzione.

Un mL di soluzione contiene 625 UI di attività FSH e 625 UI di attività LH

La gonadotropina corionica umana (hCG), un ormone naturalmente presente nelle urine di donne in post-menopausa, è contenuta in MEROPUR e fornisce il maggior contributo all'attività LH.

Il principio attivo contenuto in MEROPUR è ottenuto dalle urine di donne in post-menopausa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

Soluzione limpida.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.4. Indicazioni terapeutiche

MEROPUR è indicato per il trattamento dell'infertilità nelle seguenti situazioni cliniche:

Anovulazione, inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOD), in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.

Iperstimolazione ovarica controllata per l'induzione dello sviluppo follicolare multiplo durante tecniche di riproduzione assistita (ART) [ad esempio: fertilizzazione in vitro/trasferimento embrionale (FIVET), trasferimento di gameti all'interno delle tube (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI)].

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con MEROPUR deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di problemi di fertilità.

#### Posologia

Esiste una grande variabilità individuale nella risposta ovarica alle gonadotropine esogene. Ciò rende impossibile definire uno schema posologico uniforme.

Quindi la dose deve essere stabilita individualmente in base alla risposta ovarica. MEROPUR può essere somministrato da solo o in associazione con un agonista o antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH).

Le raccomandazioni sulle dosi da utilizzare e sulla durata del trattamento possono variare secondo il protocollo di trattamento adottato.

#### ***Donne con anovulazione (inclusa PCOD)***

L'obiettivo del trattamento con MEROPUR è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf da cui l'ovocita verrà liberato dopo somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

La terapia con MEROPUR deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale. La dose iniziale raccomandata di MEROPUR è 75-150 UI al giorno, che deve essere mantenuta per almeno 7 giorni. La posologia deve successivamente essere adattata in base alla risposta individuale della paziente che va valutata con il monitoraggio clinico (inclusa ecografia ovarica sola o in associazione con la misurazione dei livelli di estradiolo). Gli aggiustamenti della dose non devono essere fatti a intervalli inferiori ai 7 giorni. L'aumento della dose raccomandato è di 37,5 UI per aggiustamento, e non deve superare 75 UI. La dose massima giornaliera non deve essere superiore a 225 UI. Se la paziente non risponde adeguatamente alla terapia dopo 4 settimane di trattamento, quel ciclo di terapia deve essere interrotto, e la paziente deve ricominciare il trattamento con una dose iniziale maggiore rispetto al ciclo interrotto.

Una volta raggiunta la risposta ottimale è necessario somministrare da 5.000 a 10.000 UI di hCG in una singola iniezione, un giorno dopo l'ultima iniezione di MEROPUR. Si raccomanda che la paziente abbia rapporti sessuali sia il giorno della somministrazione di hCG che il giorno seguente. Alternativamente può essere praticata una inseminazione intrauterina (IUI). Se si ottiene una risposta eccessiva a MEROPUR, il trattamento deve essere interrotto si deve evitare la somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4) e la paziente deve usare un metodo contraccettivo di barriera o astenersi dai rapporti sessuali fino all'inizio della successiva mestruazione.

#### ***Donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata per lo sviluppo follicolare multiplo in tecniche di riproduzione assistita (ART)***

In un protocollo che prevede una down-regolazione con un agonista del GnRH, la terapia con MEROPUR deve essere iniziata circa 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con l'agonista. In un protocollo che prevede una down-regolazione con un antagonista del GnRH, la terapia con MEROPUR deve essere iniziata il secondo o terzo giorno del ciclo mestruale. La dose iniziale di MEROPUR raccomandata è 150-225 UI al giorno almeno per i primi 5 giorni di terapia. Sulla base del monitoraggio clinico (che comprende un esame ecografico da solo o in associazione alla misurazione dei livelli ematici di estradiolo) la dose successiva deve essere stabilita in base alla risposta individuale della paziente, e non deve superare 150 UI per singolo aggiustamento. La dose massima giornaliera somministrata non deve superare 450 UI e nella maggior parte dei casi non è raccomandata una durata superiore a 20 giorni.

Nella preparazione del recupero degli ovociti, una volta ottenuto un numero sufficiente di follicoli di dimensioni appropriate, devono essere somministrate fino a 10.000 UI di hCG in unica iniezione per indurre la maturazione finale dei follicoli. Le pazienti devono essere strettamente monitorate almeno nelle due settimane successive alla somministrazione di hCG. Se si osserva una risposta eccessiva a MEROPUR, si deve interrompere il trattamento, si deve evitare la somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4) e la paziente deve usare un metodo contraccettivo di barriera o astenersi dai rapporti sessuali fino alla successiva mestruazione.

### *Insufficienza renale/epatica*

Negli studi clinici non sono stati incluse pazienti con insufficienza renale ed epatica (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcun uso rilevante di MEROPUR nella popolazione pediatrica.

### Modo di somministrazione

MEROPUR è destinato ad iniezione sottocutanea, preferibilmente nella parete addominale. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretto controllo medico. Le pazienti devono essere istruite su come usare la penna per iniezione di MEROPUR e su come effettuare le iniezioni. L'autosomministrazione deve essere effettuata solo da pazienti ben motivate, adeguatamente addestrate e che abbiano possibilità di ricevere consigli da un esperto.

Per le istruzioni sulla modalità di somministrazione con la penna pre-riempita, vedere le "Istruzioni per l'uso" fornite con la confezione della penna.

### **4.3. Controindicazioni**

MEROPUR è controindicato in donne con:

- Tumori della ghiandola ipofisaria o dell'ipotalamo
- Carcinoma ovarico, uterino o mammario
- Gravidanza e allattamento
- Emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Cisti ovariche o ingrossamento ovarico non associato alla sindrome dell'ovaio policistico.

Nelle condizioni seguenti, essendo improbabile un esito favorevole del trattamento, MEROPUR non deve essere somministrato:

- Insufficienza ovarica primitiva
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza
- Fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, deve essere accuratamente registrato il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato.

MEROPUR è una potente sostanza ad attività gonadotropica in grado di causare reazioni avverse da lievi a gravi e deve essere utilizzata solo da medici esperti nel trattamento di problemi di infertilità.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno di tempo da parte dei medici e degli operatori sanitari di supporto, il monitoraggio ecografico della risposta ovarica, da solo o preferibilmente in associazione al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo a intervalli regolari. La variabilità inter-individuale di risposta al trattamento con menotropina è molto ampia, con una risposta molto scarsa in alcune pazienti. Deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione all'obiettivo del trattamento.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere attentamente valutata l'infertilità della coppia e devono essere valutate presunte controindicazioni alla gravidanza. In particolare si deve valutare la presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipofisari o ipotalamici, ed effettuare la terapia specifica adeguata.

Le pazienti sottoposte a procedure di stimolazione dello sviluppo follicolare, sia nell'ambito di un trattamento per infertilità anovulatoria che di procedure ART, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'osservanza del dosaggio di MEROPUR e dello schema di somministrazione raccomandati e il monitoraggio attento della terapia riducono al minimo l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione attenta degli indici di sviluppo e di maturazione follicolare sono necessari medici esperti nell'interpretazione dei test rilevanti.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

L'OHSS è un evento medico distinto dall'ingrossamento ovarico non complicato. L'OHSS è una sindrome che può manifestarsi con gradi crescenti di gravità. Comprende marcato ingrossamento ovarico, elevati livelli di steroidi sessuali nel siero, aumento della permeabilità vascolare che può portare ad accumulo di liquidi nel peritoneo, nelle pleure e, raramente, nel pericardio.

Nei casi gravi di OHSS possono essere osservati i seguenti sintomi: dolore addominale, distensione addominale, grave ingrossamento delle ovaie, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilanciamento degli elettroliti, ascite, emoperitoneo, effusione pleurica, idrotorace, insufficienza polmonare acuta, eventi tromboembolici.

Una eccessiva risposta ovarica al trattamento con gonadotropine raramente porta a OHSS a meno che venga somministrato hCG per provocare l'ovulazione. Perciò in caso di iperstimolazione ovarica è prudente rinunciare all'hCG ed avvisare la paziente di evitare rapporti sessuali o di usare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni. L'OHSS può progredire rapidamente (da 24 ore a diversi giorni) fino a diventare una condizione medica grave, perciò le pazienti devono essere seguite attentamente almeno per le due settimane successive alla somministrazione di hCG.

L'osservanza delle dosi di MEROPUR e dello schema di somministrazione raccomandati e il monitoraggio attento della terapia riducono al minimo l'incidenza di iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Nelle tecniche ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può ridurre il verificarsi di iperstimolazione.

L'OHSS può essere più grave e prolungata se interviene una gravidanza. Più spesso, l'OHSS insorge dopo la sospensione del trattamento ormonale e raggiunge la sua massima gravità circa sette-dieci giorni dopo il trattamento. Normalmente l'OHSS si risolve spontaneamente con la comparsa della mestruazione.

In caso di OHSS grave, si deve interrompere il trattamento con gonadotropine se ancora in corso e la paziente deve essere ricoverata in ospedale per iniziare una terapia adeguata.

Tale sindrome si presenta con incidenza più elevata in pazienti con malattia dell'ovaio policistico.

#### Gravidanze Multiple

La gravidanza multipla, specialmente se di numero elevato, comporta un aumentato rischio di esiti materni e perinatali sfavorevoli.

Nelle pazienti sottoposte a induzione dell'ovulazione con gonadotropine, l'incidenza di gravidanze multiple è maggiore rispetto al concepimento naturale. La maggior parte delle gravidanze multiple è gemellare. È raccomandato un attento monitoraggio della risposta ovarica per minimizzare il rischio di gravidanze multiple.

Nelle pazienti sottoposte a procedure ART il rischio di gravidanza multipla è legato principalmente al numero di embrioni impiantati, alla loro qualità e all'età della paziente.

La paziente deve essere informata del rischio di gravidanza multipla prima di iniziare il trattamento.

### Interruzione di gravidanza

L'incidenza di interruzioni di gravidanza per aborto è più elevata in pazienti sottoposte a stimolazione dello sviluppo follicolare per procedure ART che nella popolazione normale.

### Gravidanza Ectopica

Donne con anamnesi di malattie tuberiche sono a rischio di gravidanza ectopica, sia in caso di gravidanza spontanea che di trattamento per infertilità. La prevalenza di gravidanze ectopiche riportata dopo trattamento IVF è stata del 2% - 5%, in confronto a quella nella popolazione generale del 1% - 1,5%.

### Tumori del sistema riproduttivo

Sono stati riportati casi di tumori, sia benigni sia maligni, delle ovaie o di altri organi del sistema riproduttivo, in donne sottoposte a regimi con più farmaci per il trattamento dell'infertilità. Non è ancora stato stabilito se il trattamento con gonadotropine aumenta il rischio basale di tali tumori in donne non fertili.

### Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite dopo ART può essere lievemente più elevata che dopo concepimento spontaneo. Si pensa che ciò sia dovuto a differenze nelle caratteristiche dei genitori (ad es. età materna, caratteristiche dello sperma) e a gravidanze multiple.

### Eventi Tromboembolici

Donne con fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, obesità grave (Indice di Massa Corporea  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) o trombofilia, possono avere un aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi o arteriosi, durante o dopo il trattamento con gonadotropine. In queste donne si deve valutare il beneficio atteso dalla somministrazione di gonadotropine in confronto al rischio. Si deve sottolineare tuttavia che anche la gravidanza stessa causa un aumento del rischio di comparsa di eventi tromboembolici.

## **4.7. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione con MEROPUR nella specie umana.

Sebbene in assenza di studi clinici controllati, ci si attende che l'uso concomitante di MEROPUR e clomifene citrato possa aumentare la risposta follicolare. Nel caso si utilizzi un GnRH agonista per la desensibilizzazione ipofisaria, può essere necessario utilizzare dosi più elevate di MEROPUR per ottenere una risposta follicolare adeguata.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

MEROPUR è controindicato in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

I dati sull'uso di menotropina in donne in gravidanza sono assenti o limitati. Non sono stati effettuati studi sull'animale per valutare gli effetti di MEROPUR durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

### Allattamento

MEROPUR è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

L'uso di MEROPUR è indicato nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, è improbabile che MEROPUR abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.



#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più gravi e frequentemente segnalati durante il trattamento con MEROPUR negli studi clinici sono OHSS, dolore addominale, cefalea, distensione dell'addome, dolore al sito di iniezione, con una incidenza fino al 5%. La tabella seguente riporta gli effetti collaterali principali in donne trattate con MEROPUR secondo la classificazione per sistemi e organi (SOCs) e frequenza nel corso degli studi clinici. Inoltre, gli effetti indesiderati osservati durante l'esperienza post-commercializzazione sono menzionati con frequenza non nota.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non Comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Non nota
Patologie dell'occhio				Disturbi visivi <sup>a</sup>
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, distensione dell'addome, nausea, ingrossamento addominale	Vomito, disturbi addominali, diarrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione <sup>b</sup>	Affaticamento		Piressia, malessere
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità <sup>c</sup>
Esami diagnostici				Aumento di peso
Patologie del sistema muscoloscheletrico <sup>e</sup> e del tessuto connettivo				Dolore muscoloscheletrico <sup>d</sup>
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri		
Patologie dell'apparato riproduttivo <sup>e</sup> e della mammella	OHSS <sup>e</sup> , dolore pelvico <sup>f</sup>	Cisti ovariche, disturbi al seno <sup>g</sup>		Torsione ovarica <sup>e</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Acne, eruzione cutanea	Prurito, orticaria
Patologie vascolari		Vampate di calore		Tromboembolismo <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Durante il periodo post-commercializzazione sono stati segnalati, come disturbi visivi, casi singoli di amaurosi temporanea, diplopia, midriasi, scotoma, fotopsia, corpi mobili vitreali, visione offuscata e alterazione della vista.

<sup>b</sup> La reazione al sito di iniezione più frequentemente riportata è stata dolore al sito di iniezione.

<sup>c</sup> Raramente sono stati segnalati casi di reazioni allergiche localizzate o generalizzate, comprese reazioni anafilattiche, con sintomatologia associata.

<sup>d</sup> Il dolore muscoloscheletrico include artralgia, mal di schiena, dolore al collo e dolore alle estremità.

<sup>e</sup> In seguito all'uso di MEROPUR negli studi clinici sono stati segnalati sintomi gastrointestinali associati a OHSS quali distensione e malessere addominale, nausea, vomito e diarrea. In casi di OHSS gravi sono stati segnalati, come complicazioni rare, asciti e raccolta di liquidi a livello pelvico, versamento pleurico, dispnea, oliguria, eventi tromboembolici e torsione ovarica.

<sup>f</sup> Il dolore pelvico include dolore ovarico e dolore agli annessi uterini.

<sup>g</sup> I disturbi al seno includono dolore al seno, dolorabilità mammaria al tatto, fastidio mammario, dolore ai capezzoli e tumefazione mammaria.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono noti effetti da sovradosaggio. Tuttavia si può prevedere l'insorgenza della sindrome da iperstimolazione ovarica (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Gonadotropine, Codice ATC: G03GA02

MEROPUR è prodotto da urine di donne in post-menopausa. La gonadotropina corionica umana (hCG), un ormone naturalmente presente nelle urine di donne in post-menopausa, è contenuta in MEROPUR dando il maggior contributo all'attività LH.

La menotropina, che presenta attività FSH e LH, induce la crescita e lo sviluppo dei follicoli ovarici così come la produzione di steroidi gonadici in donne che non hanno insufficienza ovarica primitiva.

L'FSH è lo stimolo primario per il reclutamento e la crescita follicolare nei primi stadi della follicologenesi, mentre l'LH è importante per la steroidogenesi ovarica ed è coinvolto negli eventi fisiologici che portano allo sviluppo di un follicolo preovulatorio appropriato. La crescita follicolare può essere stimolata da FSH in totale assenza di LH, ma i follicoli risultanti si sviluppano in maniera anormale e sono associati a bassi livelli di estradiolo e all'incapacità di luteinizzare fino a uno stimolo ovulatorio normale.

In accordo con l'azione dell'LH nel potenziamento della steroidogenesi, i livelli di estradiolo associati al trattamento con MEROPUR sono più elevati rispetto a quelli associati al trattamento con prodotti a base di FSH ricombinante in cicli FIVET/ICSI di pazienti sottoposte a down-regolazione. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel monitoraggio della risposta delle pazienti basato sui livelli di estradiolo. Non sono state evidenziate differenze nei livelli di estradiolo in seguito all'uso di protocolli di induzione dell'ovulazione a basse dosi in pazienti anovulatorie.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

È stato documentato il profilo farmacocinetico dell'FSH in MEROPUR. Dopo 7 giorni di dosaggio ripetuto con 150 UI di MEROPUR in donne volontarie sane sottoposte a down-regolazione, le concentrazioni massime plasmatiche di FSH (rispetto al valore basale) (media $\pm$ DS) sono risultate  $8,9 \pm 3,5$  UI/l e  $8,5 \pm 3,2$  UI/l rispettivamente per somministrazione SC e IM. Le concentrazioni massime di FSH sono state raggiunte entro 7 ore per entrambe le vie di somministrazione. Dopo somministrazione ripetuta, l'FSH è stato eliminato con una emivita (media  $\pm$ DS) pari a  $30 \pm 11$  ore e  $27 \pm 9$  ore rispettivamente per somministrazione SC e IM. Anche se la curva delle concentrazioni individuali di LH in funzione del tempo mostra un aumento delle concentrazioni di LH dopo somministrazione di MEROPUR, i dati disponibili sono troppo dispersi per consentire un'analisi farmacocinetica.

La menotropina viene escretata principalmente per via renale.

Non è stata indagata la farmacocinetica di MEROPUR in pazienti con disfunzioni renali o epatiche.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, che non siano già stati evidenziati dall'ampia esperienza clinica.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva per valutare gli effetti di MEROPUR durante la gravidanza o nella fase post-parto, pertanto MEROPUR non è indicato durante questi periodi.

MEROPUR è costituito da ormoni di derivazione naturale e ci si aspetta che non sia genotossico.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità, poiché l'indicazione è per il trattamento a breve termine.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### Elenco degli eccipienti

Fenolo

Metionina

Arginina cloridrato

Polisorbato 20

Sodio idrossido

Acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato ad altri farmaci.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni

Durante l'utilizzo: 28 giorni.

Durante l'uso conservare a temperatura inferiore a 25° C.

La stabilità durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 25°C. Pertanto, una volta aperto, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura inferiore a 25°C.

### 6.8. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).  
Non congelare.

Conservare sempre la penna con il suo cappuccio per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo il primo utilizzo del medicinale, si veda paragrafo 6.3.

#### **6.9. Natura e contenuto del contenitore**

##### MEROPUR 600 UI soluzione iniettabile:

Cartuccia multidose (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma) e tappo a ghiera (alluminio) con setto a doppio strato (gomma). Ciascuna cartuccia contiene 0,96 mL di soluzione.

Confezione da 1 penna pre-riempita e 12 aghi per iniezione (acciaio inossidabile).

##### MEROPUR 1200 UI soluzione iniettabile:

Cartuccia multidose (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma) e tappo a ghiera (alluminio) con setto a doppio strato (gomma). Ciascuna cartuccia contiene 1,92 mL di soluzione.

Confezione da 1 penna pre-riempita e 21 aghi per iniezione (acciaio inossidabile).

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

Seguire le istruzioni per l'utilizzo della penna. Gettare gli aghi usati immediatamente dopo l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ferring S.p.A. - via C. Imbonati, 18 - 20159 Milano

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

600 UI soluzione iniettabile in penna pre-riempita - AIC n. 036749075

1200 UI soluzione iniettabile in penna pre-riempita - AIC n. 036749087

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: Agosto 2011

Rinnovo: Gennaio 2015

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**