

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	
разрешение за употреба № 14923/13.11.09	
706/07.11.06	<i>Меню</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MENOPUR 75 IU, прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах съдържа високо пречистен menotrophin (човешки менопаузален гонадотропин, HMG), съответстващ на активността на 75 IU фоликулостимулиращ хормон (FSH) и на активността на 75 IU лутеинизиращ хормон (LH).

Човешкият хорионгонадотропин (hCG) - естествено срещан хормон в урината на жени в менопауза, присъства в MENOPUR и допринася за цялостната активност на лутеинизиращия хормон.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Вид на праха: бял до мръснобял лиофилизат

Вид на разтворителя: бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

MENOPUR е предназначен за лечение на инфертилитет при следните клинични състояния:

Ановулаторен цикъл, включващ поликистозно заболяване на яйчниците (PCOD) при жени, които не са отговорили на лечението с кломифен цитрат.

Контролирана овариална хиперстимулация за предизвикване развитието на множество фоликули за лечение чрез асистирана репродуктивна технология (ART) (напр. in vitro фертилизация/пренасяне на плода (IVF/ET), пренасяне в тръбите на оплодени яйцеклетки (GIFT) и интрацитоплазмено инжектиране на сперма (ICSI).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с MENOPUR трябва да започне под наблюдението на лекар с опит при лечението на проблемите на фертилитета.

Начин на прилагане

MENOPUR е предназначен за подкожно (s.c.) или интрамускулно (i.m.) инжектиране след разтваряне с приложения разтворител. Прахът трябва да се разтвори непосредствено преди употреба. Оглед да се избегне инжектирането на големи обеми, до 3 флакона прах могат да бъдат



разтворени в 1 ml от разтворителя. Трябва да се избягва енергичното разклащане. Разтворът не трябва да се използва, ако съдържа частици или ако не е бистър.

Дозировка

Схемите на дозиране описани по-долу са еднакви за подкожното и интрамускулното прилагане.

Има големи различия между пациентките по отношение отговора на яйчниците към екзогенни гонадотропини. Това прави невъзможно да се поставя една и съща схема на дозиране. Затова дозировката трябва да бъде индивидуално приспособена в зависимост от отговора на яйчниците.

MENOPUR може да се дава самостоятелно или в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH). Препоръките относно дозировката и продължителността на лечение могат да се променят в зависимост от протокола на лечение.

Жени с ановулаторен цикъл (включващ поликистозно заболяване на яйчниците (PCOD)):

Целта на лечението с MENOPUR е да се развие единичен Граафов фоликул от който незрялата яйцеклетка ще се освободи след прилагането на човешки хорионгонадотропин (hCG).

Лечението с MENOPUR трябва да започне през първите 7 дни на менструалния цикъл. Препоръчаната начална доза на MENOPUR е 75-150 IU дневно, което трябва да продължи поне 7 дни. Въз основа на клиничния мониторинг (включващ ехографско изследване на яйчниците самостоятелно или в комбинация с измерване нивата на естрадиола) последващото дозиране трябва да бъде приспособено съобразно индивидуалния отговор на пациента. Приспособяване на дозата не трябва да се прави по-често от на всеки 7 дни. Препоръчаната доза на увеличение при приспособяване е 37,5 IU и не трябва да надвишава 75 IU. Максималната дневна доза не трябва да бъде по-висока от 225 IU. Ако не се постигне адекватен отговор след 4 седмично лечение, цикълът трябва да бъде прекратен и пациентката трябва да започне отново лечение при по-висока начална доза, отколкото при прекъснатия цикъл.

Когато се получи оптимален отговор трябва да се приложи еднократно инжектиране на 5,000 IU до 10,000 IU hCG един ден след последното инжектиране на MENOPUR. Препоръчва се пациентката да има полово сношение в деня и на другия ден след прилагането на hCG. Алтернативно може да се извърши вътрематочно оплождане (yUI). Ако се наблюдава изразен отговор към MENOPUR, лечението трябва да се спре и да не се дава hCG (вж точка 4.4.), пациентката трябва да използва метод на контрацепция или да се въздържа от полово сношение до започване на следващото менструално кървене.



Жени претърпели контролирана овариална хиперстимулация за предизвикване развитието на множество фоликули за лечение чрез асистирана репродуктивна технология (ART):

При клиничните проучвания с MENOPUR с регулиране с намаляващи дози на GnRH агонисти, лечението с MENOPUR трябва да започне приблизително 2 седмици след започване на лечението с агониста. Препоръчаната начална доза на MENOPUR е 150 - 225 IU дневно, поне през първите 5 дни от лечението. Въз основа на клиничния мониторинг (включващ ехографско изследване на яйчниците, самостоятелно или в комбинация с измерване нивата на естрадиола) следващото дозиране трябва да се приспособи съобразно индивидуалния отговор на пациентката и не трябва да надвишава повече от 150 IU за едно приспособяване. Максималната прилагана дневна доза не трябва да бъде по-висока от 450 IU дневно и в повечето случаи дозиране над 20 дни не се препоръчва.

В протоколите, в които не е включено регулиране с намаляващи дози на GnRH агонист, лечението с MENOPUR трябва да започне на 2-я или 3-я ден от менструалния цикъл. Препоръчва се да се използва дозовият порядък и схема на прилагане предложени по-горе, при протоколите с регулиране с намаляващи дози на GnRH агонисти.

Когато достатъчен брой фоликули достигнат подходящ размер трябва да се инжектира еднократно до 10,000 IU hCG за предизвикване на окончателно узряване на фоликулите при възстановяване на незрялата яйцеклетка. Пациентките трябва да бъдат внимателно наблюдавани поне 2 седмици след прилагане на hCG. Ако се наблюдава изразен отговор към MENOPUR, то лечението трябва да се спре и да не се дава hCG (вж. точка 4.4), пациентката трябва да използва предпазни методи на контрацепция или да се въздържа от полово сношение до започване на следващото менструално кървене.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Пациентки с бъбречни и чернодробни увреждания не трябва да се включват в клиничните проучвания (вж. точка 5.2.).

4.3. Противопоказания

MENOPUR е противопоказан при жени, които имат:

- Тумори на хипофизата или хипоталамуса
- Карцином на матката, яйчниците или гърдните жлези
- Бременност и кърмене
- Кървене от гениталиите с неизяснена етиология
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1)
- Овариални кисти или уголемени яйчници, които не се дължат на поликистозно заболяване на яйчниците

MENOPUR не трябва да се прилага при следните състояния, при които резултатът от лечението вероятно няма да бъде благоприятен:

- Първична овариална недостатъчност
- Малформации на половите органи несъвместими с бременността
- Фиброидни тумори на матката несъвместими с бременността



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

MENOPUR е силно активно гонадотропно вещество, което може да предизвика леки до тежки нежелани реакции и затова трябва да се използва само от лекари, които са напълно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропин изисква ангажиране на времето на лекарите и другия медицински персонал, поддържане на здравословното състояние и необходимост от редовно мониториране на отговора на яйчниците чрез ехографско изследване самостоятелно или за предпочитане в комбинация с измерване на серумните нива на естрадиола. Има значителна вариабилност между пациентите по отношение на отговора към прилагането на менотропин до слаб отговор към менотропин при някои пациенти. Затова при лечението трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Първата инжекция с MENOPUR трябва да се извърши под непосредственото наблюдение на лекар.

Преди започване на лечението трябва да се прецени дали двамата партньори страдащи от безплодие са подходящи, както и за наличието на предполагаеми противопоказания за бременност. По-специално пациентките трябва да бъдат преценени за наличието на хипотиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, хиперпролактинемия, тумори на хипофизата или хипоталамуса и да се проведе подходящо специфично лечение.

Пациентките претърпели стимулиране растежа на фоликулите било в рамките на лечение на ановулаторния инфертилитет или чрез ART процедури могат да имат увеличение на яйчниците или да се развие хиперстимулация. Придържайки се към препоръчаната дозировка и схема на прилагане на MENOPUR и внимателното мониториране на лечението, ще намалеят случаите от такива прояви. Изисква се бързо тълкуване на показателите за развитие и узряване на фоликулите от лекаря, който има опит при интерпретирането на съответните показатели.

Синдром на овариална хиперстимулация (OHSS)

OHSS се различава от неусложненото увеличение на яйчниците. OHSS е синдром, който може да се прояви сам по себе си с различна степен на тежест. Той включва изразено увеличение на яйчниците, високо серумно ниво на половите хормони и увеличение на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до натрупване на течност в перитонеалната, плевралната и по-рядко в перикардиалната кухина.

При тежки случаи на OHSS могат да се наблюдават следните симптоми: коремна болка, подуване на корема, изразено увеличение на яйчниците, увеличение на телесното тегло, диспнея, олигурия и стомашно-чревни симптоми включващи гадене, повръщане и диария. Клиничната преценка може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация (увеличение на еритроцитите спрямо обема на плазмата), нарушен електролитен баланс,



асцит, кръв в перитонеалната кухина, плеврални изливи, хидроторакс, остър белодробен дистрес и случаи на тромбоемболия.

Изразен отговор на яйчниците към лечението с гонадотропин рядко дава увеличение на OHSS, освен ако е приложен hCG за предизвикване на овулацията. Затова при случаи на овариална хиперстимулация е целесъобразно да не се дава hCG и да се посъветва пациентката да се въздържа от полово сношение или да използва предпазни методи в течение поне на 4 дни. OHSS може да прогресира бързо (за 24 часа до няколко дни) и да стане сериозен медицински проблем и затова пациентите трябва да бъдат проследени поне две седмици след прилагането на hCG.

Придържайки се към препоръчаната за MENOPUR дозировка, схема на прилагане и внимателното мониториране на лечението ще намали случаите на овариална хиперстимулация и многоплодна бременност (виж раздели 4.2. и 4.8). При ART аспирирането на всички фоликули преди овулацията може да намали случаите на хиперстимулация.

OHSS може да бъде по-тежък и по-протрахиран при наличие на бременност. Най-често OHSS се наблюдава след прекратяване на хормонално лечение и достига максимум около 7 до 10 дни след лечението. Обикновено OHSS приключва спонтанно в началото на мензиса.

Ако се наблюдава тежък OHSS, лечението с гонадотропин трябва да се спре, ако все още продължава, пациентката се хоспитализира и се започва специфично лечение на OHSS.

Този синдром се среща по-често при пациентки с поликистозно заболяване на яйчниците.

Многоплодна бременност

Многоплодната бременност, особено от висок порядък, носи повишен риск от нежелани последици за майката и периода преди раждането.

При пациенти претърпели индуциране на овулацията с гонадотропини случаите на многоплодна бременност се увеличават в сравнение с естественото зачеване. Болшинството от многоплодните зачевания са близнаци. За да се намали риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно мониториране на отговора на яйчниците.

При пациентки претърпели ART процедури рискът от многоплодна бременност се отнася главно до броя на възстановените ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск от многоплодни раждания преди започване на лечението.

Загуба на бременността



Случаите на загуба на бременността чрез неизносване на бременността или аборт са по-чести при пациенти претърпели стимулация на растежа на фоликулите чрез ART процедури, отколкото при нормалната популация.

Извънматочна бременност

Жени с анамнеза за заболяване на тръбите имат риск от извънматочна бременност, дори когато бременността е настъпила чрез естествено зачеване ~~или при лечение на безплодието.~~ Преобладаването на извънматочна бременност след IVF е наблюдавано при 2 до 5% в сравнение с 1 до 1,5% при общата популация.

Неоплазми на репродуктивната система

Има данни за овариални и други неоплазми на репродуктивната система, както доброкачествени, така и злокачествени при жени, които са използвали множество лекарства за лечение на безплодието. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава основния риск от тези тумори при жени с безплодие.

Вродени малформации

Преобладаването на вродени малформации след ART е може би малко по-високо, отколкото след естествено зачеване. Смята се, че това се дължи на различия в характеристиките на родителите (напр. възрастта на майката, характеристиките на спермата) и множеството бременности.

Случаи на тромбоемболия

При жени с установени рискови фактори за тромбоемболия, такива като лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване (индекс на телесна маса > 30 kg/m²) или тромбоцитоза могат да имат увеличен риск от случаи на венозна или артериална тромбоемболия по време или след лечение с гонадотропини. При тези жени трябва да се прецени ползата от прилагането на гонадотропин спрямо рисковете. Трябва да се отбележи обаче, че бременността сама по себе си също носи повишен риск от случаи на тромбоемболия.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия на MENOPUR с други лекарства при хора.

Въпреки че няма контролирано клинично наблюдение, очаква се, че едновременната употреба на MENOPUR и кломифен цитрат може да усили фоликуларния отговор. Когато се използва GnRH агонист за десенсибилизиране на хипофизата е вероятно необходима по-висока доза на MENOPUR за постигане на подходящ фоликуларен отговор.

4.6. Бременност и кърмене

MENOPUR е противопоказан при жени, които са бременни или кърмят (виж раздел 4.3).

Досега няма данни за риск от тератогенност, когато са използвани клинично гонадотропини за овариална хиперстимулация. Данните от представените



бременности са недостатъчни. Проучвания върху експериментални животни не са показали тератогенни ефекти (вж. точка 5.3.).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма провеждани проучвания за влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Няма вероятност обаче MENOPUR да повлиява способността на пациентки за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечението с MENOPUR при клинични изследвания са овариална хиперстимулация, коремна болка, главоболие, подуване на корема, възпаление и болка в мястото на инжектиране и гадене с честота на случаите между 2% и 7 %. Таблицата по-долу представя основните нежелани лекарствени реакции при жени лекувани с MENOPUR при клинични проучвания съобразно системата на организма и честотата.

Система на организма	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на централната/ периферната нервна система	Чести ($> 1/100 < 1/10$)	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести ($> 1/100 < 1/10$)	Коремна болка, подуване на корема, гадене
Нарушения в репродуктивността на жената	Чести ($> 1/100 < 1/10$)	Овариална хиперстимулация
Нарушения в мястото на прилагане	Чести ($> 1/100 < 1/10$)	Възпаление и болка в мястото на инжектиране
Съдови (екстракардиални) нарушения	Редки ($> 1/1\,000 < 1/100$)	Дълбока венозна тромбоза

Леки (много чести) до умерени и тежки (чести) реакции в мястото на инжектиране (болка, зачервяване, натъртване, оток и /или сърбеж в мястото на инжектиране) са наблюдавани при клинични проучвания с MENOPUR.

Стомашно-чревни симптоми свързани с OHSS като подуване на корема и дискомфорт, гадене, повръщане и диария са били наблюдавани при клинични проучвания с MENOPUR. Могат да се наблюдават усложнения при OHSS, случаи на венозна тромбоемболия и торзия на яйчниците.

Много редки случаи на алергични реакции, локални или генерализирани, и свръхчувствителност от забавен тип са наблюдавани след инжектиране на MENOPUR.

4.9. Предозиране

Ефектите от предозиране не са известни, но въпреки това може да се очаква наличието на синдром на овариална хиперстимулация (виж раздел 4.8).



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гонадотропини

ATC код: G03G A02

MENOPUR се произвежда от урината на жени в менопауза. Човешкият хорионгонадотропин (hCG) е естествено срещан хормон в урината след менопаузата; присъства в MENOPUR и допринася за цялостната активност на лутеинизиращия хормон (LH).

Менотропинът, който съдържа активността на FSH и LH, предизвиква растеж на овариалните фоликули и развитие на продукцията на полови хормони при жени, които нямат първична овариална недостатъчност. FSH е основният фактор във възстановяването и растежа на фоликулите в ранната фоликулогенеза, докато LH е важен за овариалната стероидогенеза и участва във физиологичните процеси, водещи до развитието на подготвен преовулаторен фоликул. Фоликуларният растеж може да бъде стимулиран от FSH при пълната липса на LH, но това води до отклонения в развитието на фоликулите и се свързва с ниските нива на естрадиола и неспособността на LH да доведе до нормален овариален стимул.

От гледна точка на ефекта от активността на LH за усилване на стероидогенезата, нивата на естрадиола свързани с лечението с MENOPUR са по-високи, отколкото с рекомбинантните продукти на фоликулостимулиращия хормон (FSH) при намалени цикли на IVF/ICSI. Този факт трябва да се обсъжда, когато се мониторира отговора на пациента въз основа на нивата на естрадиола. Разлики в нивата на естрадиола не са намерени, когато са използвани ниски дози за индуциране на овулацията при ановулаторни пациенти.

5.2. Фармакокинетични свойства

Установен е фармакокинетичният профил на FSH при MENOPUR. След 7 дни прилагане на повторни дози от 150 IU MENOPUR максималните плазмени концентрации на FSH (основно коригирани) (средната грешка $\pm$ стандартното отклонение) бяха $8,9 \pm 3,5$ IU/L и $8,5 \pm 3,2$ IU/L съответно при подкожно и мускулно инжектиране. Максимални концентрации за FSH се достигат след 7 часа за двата пътя на прилагане. След повторно прилагане FSH има полуживот на елиминиране (средната грешка $\pm$ стандартното отклонение) 30 ± 11 часа и 27 ± 9 часа съответно при подкожно и мускулно прилагане. Макар, че индивидуалните концентрация-време криви за LH показват увеличение на концентрацията на LH след прилагане на MENOPUR наличните данни са твърде малко за да бъдат предмет на фармакокинетичен анализ.

Менотропин се излъчва главно чрез бъбреците.

Фармакокинетиката на MENOPUR при пациентки с бъбречно или чернодробно увреждане не е изследвана.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Поради големият клиничен опит с менотропин, предклиничните проучвания за безопасност с MENOPUR са ограничени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах:

Lactose monohydrate, polysorbate 20, sodium hydroxide, hydrochloric acid.

Разтворител:

Sodium chloride, hydrochloric acid, water for injections.

6.2. Несъвместимости

Поради липсата на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

Прах: 2 години.

Разтворител: 3 години.

За непосредствена и еднократна употреба след разтваряне.

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

MENOPUR се предлага в следните опаковки:

Прах: стъклени безцветни флакони (тип ÿ) по 2 ml с гумена запушалка, затворена с капачка.

Разтворител: безцветна стъклена ампула (тип ÿ) от 1 ml.

Продуктът се предлага в опаковки по:

5 флакона прах и 5 ампули разтворител или

10 флакона прах и 10 ампули разтворител

6.6. Специални предпазни мерки за приготвяне

Прахът трябва да се разтвори само с разтворителя приложен в опаковката.

Поставете иглата към спринцовката за разтваряне. Изтеглете цялото съдържание на разтворителя от ампулата и го инжектирайте във флакона, съдържащ праха. Прахът трябва да се разтвори бързо до бистър разтвор. Ако не е, въртете внимателно флакона между ръцете си, докато разтворът се избистри. Трябва да се избягва енергичното разклащане.



Ако е необходимо разтворът може да бъде изтеглен отново в спринцовката и да бъде прехвърлен в следващия флакон с прах, докато се достигне предписаната доза. До три флакона с прах могат да бъдат разтворени с една ампула разтворител.

Когато предписаната доза е достигната, тогава изтеглете смесеният разтвор от флакона в спринцовката, сменете с подкожна игла и веднага го въведете.

Разтворът не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Неизползваният продукт или отпадъчният материал трябва да се унищожи съгласно изискванията.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Борола ЕООД, ул. Цар Самуил 125, 1202 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

**9. ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ДАТА НА
ПОДНОВЯВАНЕ РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА
BG09/2006

