

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Клас. Рег. №	20050158 / 24.03.2010
Разрешение №	П - 9141
Издание №	02 / 18.03.2010

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕНОПУР 75 IU/75 IU, powder and solvent for solution for injection

МЕНОПУР 75 IU/75 IU, прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах съдържа високо пречистен менотропин (човешки менопаузален гонадотропин, HMG), съответстващ на активността на 75 IU фоликулостимулиращ хормон (follicle stimulating hormone) и на активността на 75 IU лутеинизиращ хормон (luteinizing hormone).

Човешкият хорионгонадотропин (hCG) – естествено срещан хормон в урината на жени в менопауза, присъства в МЕНОПУР и допринася за цялостната активност 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 белезникав лиофилизиран прах.

Вид на разтворителя: бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

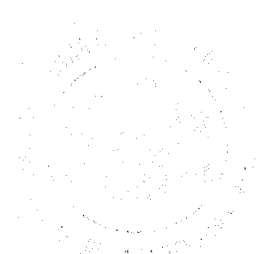
4.1. Терапевтични показания

МЕНОПУР е предназначен за лечение на безплодие при следните клинични състояния:

- Ановулация, включваща поликистозна болест на яйчниците (ПКБЯ) 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 (АРТ) (напр. in vitro оплождане/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 МЕНОПУР трябва да започне под наблюдението на лекар с опит при лечението на проблемите на безплодието.



Начин на приложение

МЕНОПУР е предназначен за подкожно (s.c.) или интрамускулно (i.m.) инжектиране след разтваряне с приложения разтворител. Прахът трябва да се разтвори непосредствено преди употреба. С оглед да се избегне инжектирането на големи обеми, до 3 флакона от праха 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.

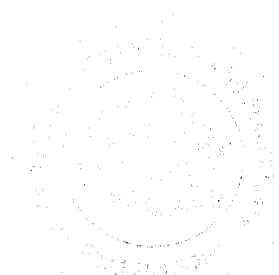
МЕНОПУР може да се дава самостоятелно или в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH). Препоръките относно дозировката и продължителността на лечение могат да се променят в зависимост от протокола на лечение.

Жени с ановулация (включително поликистозна болест на яйчниците (ПКБЯ)):

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

Лечението с МЕНОПУР трябва да започне през първите 7 дни на менструалния цикъл. Препоръчаната начална доза на МЕНОПУР 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 МЕНОПУР. Препоръчва се пациентката да има полово сношение в деня и на другия ден след прилагането на hCG. Алтернативно може да се извърши вътрематочно оплождане (IUI). Ако се наблюдава изразен отговор към МЕНОПУР, 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 (АРТ):

При клиничните проучвания с МЕНОПУР за регулиране с намаляващи дози на GnRH агонисти, лечението с МЕНОПУР трябва да започне приблизително 2 седмици след започване на лечението с агониста. Препоръчаната начална доза на МЕНОПУР 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 МЕНОПУР 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 МЕНОПУР, 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

МЕНОПУР е противопоказан при жени, които имат:

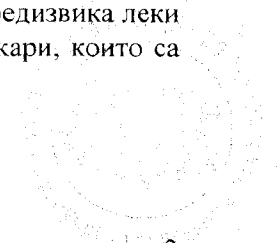
- Тумори на хипофизата или хипоталамуса
- Карцином на матката, яйчниците или млечните жлези
- Бременност и кърмене
- Кървене от гениталиите с неизяснена етиология
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1)
- Овариални кисти или уголемени яйчници,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

МЕНОПУР 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

МЕНОПУР има силно активно гонадотропно действие, 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 МЕНОПУР 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 АРТ процедури могат да имат увеличение на яйчниците или да се развие хиперстимулация. Придържайки се към препоръчаната дозировка и схема на прилагане на МЕНОПУР и внимателното мониториране на лечението, ще намалееят 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 продължение 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 МЕНОПУР 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 АРТ

аспирирането на всички фоликули преди овулацията може да намали случаите на хиперстимулация.

OHSS може да бъде по-тежък и по-продължителен 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 менструацията.

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

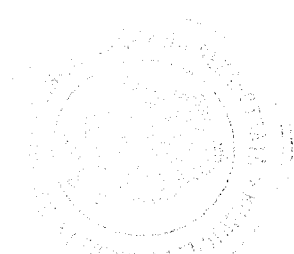
Случаите на загуба на бременността чрез неизносване на бременността или аборт са по-чести при пациенти претърпели стимулация на растежа на фоликулите чрез ART процедури, отколкото при нормалната популация.

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 АРТ 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 многоплодни 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 лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

4.6. Бременност и кърмене

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

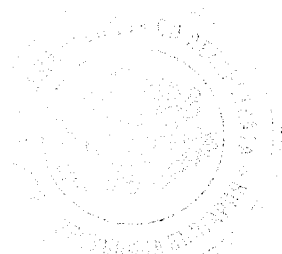
Досега няма данни за риск от тератогенност, когато са използвани клинично гонадотропини за овариална хиперстимулация. Данните от представените бременности са недостатъчни. Проучвания върху експериментални животни не са показали тератогенни ефекти (вж. точка 5.3.).

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 МЕНОПУР 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 МЕНОПУР 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 МЕНОПУР при клинични проучвания съобразно системно-органна класификация и честота.



Система на организма	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на нервната система	Чести (> 1/100 < 1/10)	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести (> 1/100 < 1/10)	Коремна болка, подуване на корема, гадене
Нарушения възпроизводителната система на жената	Чести (> 1/100 < 1/10)	Овариална хиперстимулация, Болка в таза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	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 МЕНОПУР.

Стомашно-чревни симптоми свързани с ОНСС като подуване на корема и дискомфорт, гадене, повръщане и диария са били наблюдавани при клинични проучвания с МЕНОПУР. Могат да се наблюдават усложнения при ОНСС, 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 МЕНОПУР.

4.9. Предозиране

Ефектите от предозиране не са известни, но въпреки това може да се очаква наличието на синдром на овариална хиперстимулация (виж раздел 4.4.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гонадотропини

АТС код: G03G A02

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

Менотропинът, който съдържа FSH и LH активност, 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. Фоликулният 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 МЕНОПУР 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 МЕНОПУР. След 7 дни прилагане на повторни дози от 150 IU МЕНОПУР 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 МЕНОПУР наличните данни са твърде малко за да бъдат предмет на фармакокинетичен анализ.

Менотропин се излъчва главно чрез бъбреците.

Фармакокинетиката на МЕНОПУР 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 МЕНОПУР са ограничени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах:

Лактоза монохидрат,
полисорбат 20,
натриев хидроксид,
хлороводородна киселина.

Разтворител:

Натриев хлорид,
хлороводородна киселина
вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

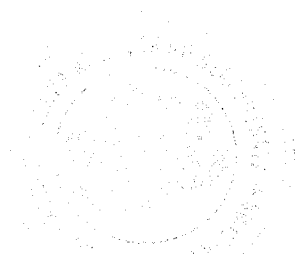
Поради липсата на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

3 години.

За непосредствена и еднократна употреба след разтваряне.

6.4. Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25 °С. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

МЕНОПУР се предлага в следните опаковки:

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

Разтворител: безцветна стъклена ампула (тип I) 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 инжектирайте.

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

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ferring GmbH,
Wittland 11, D-24109 Kiel,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050158

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

16.03.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2010

