

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MERIONAL; 75 j.m. (75 j.m. FSH i 75 j.m. LH) + 1 ml rozpuszczalnika, liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 75 j.m. menotropiny (*Menotropinum*; hMG, ludzka gonadotropina menopauzalna), co odpowiada 75 j.m. FSH i 75 j.m. LH.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizat: białe liofilizowane granulki

Rozpuszczalnik: przezroczysty bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek uczestniczących w programie medycznie wspomaganego rozrodu (IVF-ET, GIFT).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem MERIONAL powinno być rozpoczynane pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu niepłodności.

MERIONAL przeznaczony jest do wstrzykiwań domięśniowych. Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Aby uniknąć wstrzykiwania dużej objętości płynu, 5 fiolek produktu MERIONAL może zostać rozpuszczone w 1 ml rozpuszczalnika. Należy uważać podczas rozpuszczania zawartości więcej niż 1 fiołki (w 1 ml rozpuszczalnika); aby uniknąć spienienia roztworu, należy delikatnie rolować fiołkę w dłoniach, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Wygląd rozpuszczonego liofilizatu: roztwór musi być przejrzysty i bezbarwny.

Zazwyczaj stosowane postępowanie w celu uzyskania stymulacji wielopęcherzykowej polega na podaniu 150 – 225 j.m. produktu MERIONAL na dobę poczynając od 2 lub 3 dnia cyklu i kontynuowaniu podawania w dawce dostosowanej do odpowiedzi na leczenie, ale nie większej niż 450 j.m. na dobę, aż do uzyskania odpowiednio rozwiniętego pęcherzyka, ocenionego poprzez monitorowanie stężenia estrogenów w surowicy i(lub) badanie ultrasonograficzne. Rozwój odpowiedniego pęcherzyka następuje zazwyczaj w ciągu 10 dni leczenia (od 5 do 20 dni).

Pojedyncze wstrzyknięcie 5 000 j.m. – 10 000 j.m. hCG powinno być podane 24 – 48 godzin po ostatnim podaniu produktu MERIONAL, aby spowodować dojrzewanie pęcherzyka.

Obniżenie progu przysadkowego w celu usunięcia wzrostu endogennego LH i kontroli tonicznego poziomu LH jest teraz zwykle uzyskiwane przez podanie skojarzonego hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH).

W zwykłym stosowanym postępowaniu, podawanie produktu MERIONAL rozpoczyna się około dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a obydwie kursy należy kontynuować aż do uzyskania odpowiednio rozwiniętego pęcherzyka. Na przykład po dwóch tygodniach stosowania produktu obniżającego próg przysadkowy, MERIONAL w dawce 150 – 225 j.m. podawany jest przez siedem dni; następnie dawka jest dostosowana do odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Doświadczenie wskazuje, że zazwyczaj odsetek pozytywnych wyników leczenia jest stały w ciągu pierwszych czterech prób, a potem stopniowo spada.

Kobiety z brakiem owulacji wynikającym z ciężkiego niedoboru LH i FSH. U tych pacjentek (z hipogonadyzmem hipogonadotropowym) celem leczenia produktem MERIONAL jest doprowadzenie do rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa z którego po podaniu hCG rozwinię się komórka jajowa. Ponieważ pacjentki te nie miesiączkują i mają niski poziom wydzielania endogennego estrogeny, leczenie może zacząć się w dowolnym momencie.

Leczenie powinno być dostosowane do indywidualnej odpowiedzi na leczenie ocenionej poprzez pomiar rozmiaru pęcherzyka w badaniu ultrasonograficznym i(lub) pomiar wydzielania estrogeny. Zwykle stosowane postępowanie polega na podawaniu 75 – 150 j.m. produktu MERIONAL i ewentualnym zwiększeniu dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie. Zwiększenie dawki powinno nastąpić w odstępach 7 – 14 dniowych i najlepiej o 150 j.m. Można zaakceptować przedłużenie trwania stymulacji w cyklu powyżej 5 tygodni.

W przypadku uzyskania odpowiedniego wyniku, należy podać 5 000 j.m. – 10 000 j.m. hCG w ciągu 24 – 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu MERIONAL. Należy zalecić pacjentce odbycie stosunku w dniu podania hCG i w dniu następnym. Alternatywnie można przeprowadzić zapłodnienie wewnątrzmaciczne (IUI).

Terapia lutealna może być zalecana w momencie braku substancji o działaniu luteotropowym (LH/hCG) po owulacji ponieważ może prowadzić do przedwczesnej utraty ciała żółtego

W przypadku nadmiernej reakcji, leczenie powinno być przerwane, a hCG wycofane (patrz Specjalne ostrzeżenia). Leczenie powinno być wznowione w następnym cyklu z mniejszą dawką niż poprzednio.

4.3 Przeciwwskazania

MERIONAL nie powinien być podawany pacjentkom, u których występuje:

- nadwrażliwość na hMG lub jakąkolwiek substancję pomocniczą produktu
- nowotwór podwzgórza lub przysadki mózgowej
- powiększenie jajników lub torbiel nie związana z zespołem policystycznych jajników
- krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie
- rak jajników, macicy i lub piersi

MERIONAL nie powinien być stosowany jeśli odpowiednia reakcja na leczenie nie może być osiągnięta z powodu:

- pierwotnej niewydolności jajników
- wad rozwojowych narządów płciowych nie pozwalających na utrzymanie ciąży
- włóknistego nowotworu macicy

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

MERIONAL jest silną gonadotropiną zdolną powodować łagodne do ciężkich reakcji i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu niepłodności. W celu zminimalizowania ryzyka zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) lub ciąży mnogiej, należy przeprowadzać badania ultrasonograficzne oraz pomiary stężenia estradiolu.

Przed rozpoczęciem leczenia, niepłodność powinna być odpowiednio zbadana, a ewentualne przeciwwskazania ciąży ocenione. W szczególności należy wykluczyć niedoczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, hiperprolaktynemię, nowotwór przysadki i nowotwory podwzgórza.

Może występować różnorodność odpowiedzi na podanie hMG z występującą w niektórych przypadkach słabą odpowiedzią. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

U pacjentek przechodzących stymulację wzrostu pęcherzyków może wystąpić powiększenie jajników lub nadmierna stymulacja jajników. Przestrzeganie zalecanego dawkowania produktu MERIONAL i procedur podawania oraz dokładny monitoring w trakcie terapii pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia tych przypadków.

Trafna interpretacja wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka wymaga udziału lekarza doświadczonego w interpretacji takich danych.

Zespół hiperstymulacji jajników

OHSS jest stanem różnym od nieskomplikowanego powiększenia jajników. Jest zespołem mogącym pojawiać się samodzielnie z narastającymi stopniami ciężkości. Może obejmować znaczne powiększenie jajników, wysokie stężenie w surowicy hormonów płciowych, zwiększenie przepuszczalności naczyniowej w opłucnej i rzadziej w osierdziu.

Następujące objawy mogą być obserwowane w ciężkich przypadkach OHSS: bóle brzucha, wzdęcia brzucha, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz, nudności, wymioty i biegunka. Badania szpitalne mogą wykazać hipowolemię, hemokoncentrację, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwika otrzewnej, wysięk opłucnowy, płyn w jamie opłucnowej, ostre zaburzenia płuc i zatorowość.

Nadmierna reakcja jajników na leczenie gonadotropiną rzadko daje wzrost ryzyka OHSS jeśli hCG podawane jest jako czynnik wyzwalaający owulację. Dlatego w przypadku OHSS należy wstrzymać podanie hCG i zalecić pacjentce powstrzymanie się od stosunków lub zastosowanie metod mechanicznych antykoncepcji przez co najmniej 4 dni. OHSS może rozwijać się szybko (od 24 godzin do kilku dni) do ciężkiego stanu klinicznego; w takim przypadku pacjentka powinna pozostawać pod obserwacją przez co najmniej dwa tygodnie po podaniu hCG.

Aby zminimalizować ryzyko OHSS lub ryzyko ciąży mnogiej zaleca się przeprowadzanie badania USG jak również pomiaru stężenia estradiolu. W przypadku braku owulacji, ryzyko OHSS i ciąży mnogiej wzrasta, gdy stężenie estradiolu w surowicy >900 pg/ml (3300 pmol/L) i więcej niż 3 pęcherzyki mają 14 mm średnicy i więcej. W przypadku programu wspomaganego rozrodu ryzyko OHSS wzrasta wraz ze stężeniem estradiolu w surowicy $>3\ 000$ pg/ml ($11\ 000$ pmol/L) i wystąpieniem 20 lub więcej pęcherzyków o średnicy 12 mm lub więcej. Jeśli stężenie estradiolu wynosi $>5\ 500$ pg/ml ($20\ 200$ pmol/L) i jest 40 lub więcej pęcherzyków, przerwanie podawania hCG może okazać się konieczne.

Stosowanie się do zalecanego dawkowania produktu MERIONAL oraz do procedur podawania oraz dokładne monitorowanie terapii zminimalizuje ryzyko wystąpienia OHSS i ciąży mnogiej (patrz punkt 4.2 „Dawkowania i sposób podawania” oraz 4.8 „Działania niepożądane”).

W przypadku programu wspomaganego rozrodu aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia hiperstymulacji.

OHSS może mieć cięższy przebieg i trwać dłużej w przypadku wystąpienia ciąży. OHSS występuje częściej po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksymalne natężenie po mniej więcej 7 do 10 dniach trwania leczenia. Zazwyczaj OHSS zanika samodzielnie razem z początkiem miesiączki.

W przypadku ciężkiego OHSS należy przerwać leczenie z zastosowaniem gonadotropiny, hospitalizować pacjentkę i rozpocząć leczenie odpowiednie dla OHSS.

Zespół ten występuje częściej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

Ciąża mnoga

Ciąża mnoga, szczególnie wielopłodowa, stanowi podwyższone ryzyko w okresie okołoporodowym dla dziecka i matki.

U pacjentek przechodzących stymulację owulacji za pomocą produktu MERIONAL, występowanie ciąży mnogiej jest częstsze w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Mnogie zapłodnienie to w większości ciąży bliźniacze. W celu zminimalizowania ryzyka ciąży mnogiej, zalecany jest dokładny monitoring reakcji jajników.

U pacjentek uczestniczących w programie wspomaganego rozrodu ryzyko ciąży mnogiej jest powiązane z liczbą embrionów, ich stanem i z wiekiem pacjentki.

Pacjentka powinna być uprzedzona o możliwości wystąpienia ciąży mnogiej przed rozpoczęciem leczenia.

Poronienie

Występowanie poronienia jest częstsze u pacjentek przechodzących stymulację rozwoju pęcherzyków w celu indukcji owulacji lub uczestniczących w programie wspomaganego rozrodu niż u reszty populacji.

Ciąża pozamaciczna

Kobiety ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą jajowodów są w grupie ryzyka ciąży pozamacicznej, zarówno w przypadku zapłodnienia naturalnego, jak też w przypadku zapłodnienia osiągniętego w wyniku leczenia niepłodności. Występowanie ciąży pozamacicznej po IVF wynosi 2 – 5 % w porównaniu z 1 – 1,5% w pozostałej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Istnieją doniesienia o występowaniu nowotworów, zarówno złośliwych jak i łagodnych, jajników i innych części układu rozrodczego u kobiet, które poddawały się leczeniu bezpłodności. Nie jest dowiedzione, czy gonadotropina zwiększa ryzyko występowania takich nowotworów u bezpłodnych kobiet.

Wrodzone wady rozwojowe

Występowanie wrodzonych wad rozwojowych po programie wspomaganego rozrodu może być nieznacznie podwyższone w porównaniu do zapłodnienia naturalnego. Może to być również uzależnione od np. wieku matki czy właściwości spermy ojca oraz występowania ciąż mnogich.

Zatorowość

U kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zatorowości jak np. wywiad rodzinny, leczenie gonadotropiną może dodatkowo zwiększyć ryzyko. U takich pacjentek, należy rozważyć stosunek korzyści i ryzyka podawania gonadotropiny. Należy jednocześnie podkreślić, że ciąża jako taka może nieść ryzyko wystąpienia zatorowości.

W czasie długotrwałej terapii mogą powstawać przeciwciała antygonadotropinowe.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne zastosowanie produktu MERIONAL oraz innych produktów stosowanych do stymulacji owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może wzmocnić reakcje pęcherzyków, podczas gdy jednoczesne zastosowanie GnRH nasilającego zahamowanie przysadkowe może spowodować potrzebę zwiększenia dawki produktu MERIONAL koniecznego do uzyskania odpowiedniej reakcji jajników.

Nie stwierdzono innych znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami.

Produktu MERIONAL nie należy stosować jako mieszanki z innymi produktami w tym samym wstrzyknięciu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Produktu MERIONAL nie należy stosować w czasie ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego w czasie kontrolowanej hiperstymulacji jajników w klinicznym zastosowaniu gonadotropiny. Dane kliniczne są niewystarczające, żeby wykluczyć działanie teratogenne u kobiet w ciąży,

Laktacja

MERIONAL nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią. Podczas laktacji, wydzielanie prolaktyny może powodować nikłą reakcję na stymulację jajników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych na temat wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo częste (>1/10)

- Torbiele jajników
- Łagodne do ciężkich reakcji w miejscu podania (ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk, i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia
- Bóle głowy

Częste (1/100 do 1/10)

- Łagodny do umiarkowanego OHSS (patrz punkt 4.4)
- Bóle brzucha i objawy ze strony układu żołądkowo-jelitowego jak nudności, wymioty, biegunki, skurcze brzucha i wzdęcia

Niezbyt częste (1/1000 do 1/100)

- Ciężki OHSS (patrz punkt 4.4)

Rzadkie (1/10 000 do 1/1000)

- Skręt jajników jako komplikacja w przypadku OHSS

Bardzo rzadkie (<1/10 000)

- Zatorowość, zwykle związana z ciężkim OHSS
- Łagodne reakcje alergiczne (rumień, wysypka, obrzęk twarzy)

4.9 Przedawkowanie

Skutki przedawkowania produktu MERIONAL są nieznane jednak jednym z nich może być zespół hiperstymulacji jajników, opisany w punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Gonadotropiny i inne leki pobudzające owulację
Kod ATC: G03G A 02

MERIONAL zawiera ludzką gonadotropinę menopauzalną (hMG), otrzymywaną z moczu kobiet po menopauzie.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania HMG jest rozwój dojrzałego pęcherzyka Graafa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Gonadotropiny są skuteczne jedynie po wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym. Wydalanie z osocza jest trudne do dokładnego zmierzenia z powodu strukturalnej heterogenności i pulsującego wydzielania hormonów endogennych. Jednak badania wykazują, że okres półtrwania LH i FSH w surowicy wynosi odpowiednio 2,2 i 2,9 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Gonadotropiny uzyskiwane z moczu kobiet po menopauzie mają zauważalnie niską toksyczość. Nie przeprowadzono specyficznych badań z produktem MERIONAL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Liofilizat

Laktoza jednowodna

Rozpuszczalnik

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań niezgodności, MERIONAL powinien być rozpuszczany jedynie w sodu chlorku i nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Liofilizat: fiołki o pojemności 3 ml ze szkła bezbarwnego, neutralnego typu I, silikonowane, zamknięte gumowym korkiem i zabezpieczone aluminiowym kapslem typu „flip-off”.

Rozpuszczalnik: ampułki o pojemności 2 ml ze szkła bezbarwnego, neutralnego typu I.

Wielkości opakowań

1 fiołka z liofilizatem i 1 ampułka z rozpuszczalnikiem, w tekturowym pudełku.

10 fiołek z liofilizatem i 10 ampułek z rozpuszczalnikiem, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Sporządzony roztwór przeznaczony jest do natychmiastowego użycia.

MERIONAL musi być rozpuszczony przed zastosowaniem.

Wszystkie pozostałości produktu lub uszkodzony produkt powinien być usunięty zgodnie z lokalnymi przepisami.

Sporządzony roztwór nie może być użyty, jeśli zawiera drobinki lub nie jest przejrzysty.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IBSA Institut Biochimique S.A.
Via al Ponte 13
6903 Lugano
Szwajcaria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11562

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.11.2008