

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MENOGON, 75 IU FSH + 75 IU LH, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka z proszkiem zawiera menotropinę (*Menotropinum*) (ludzką gonadotropinę menopauzalną, hMG) w ilości odpowiadającej 75 IU FSH (hormon folikulotropowy) i 75 IU LH (hormon luteinizujący).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Niepłodność u kobiet z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością jajników: stymulacja wzrostu pęcherzyka Graafa.
- Niepłodność u mężczyzn z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością gonad: w skojarzeniu z ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG) w celu stymulacji spermatogenezy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### Niepłodność u kobiet

Dawkę produktu MENOGON stosowaną w celu wywołania wzrostu pęcherzyka Graafa u normo- i hipogonadotropowych kobiet ustala się indywidualnie. Dawka zależy od reakcji jajników, którą należy kontrolować za pomocą badania USG i oznaczania stężenia estradiolu w osoczu. Jeśli dawka jest zbyt duża dla danej pacjentki, może dojść do mnogiego jedno- lub dwustronnego wzrostu pęcherzyków Graafa.

Zwykle dawka początkowa wynosi od 75 IU FSH + 75 IU LH do 150 IU FSH + 150 IU LH (tj. od 1 do 2 ampulek z proszkiem) na dobę. Jeśli brak jest reakcji jajników, to dawka może być zwiększana powoli, aż do uzyskania zwiększonego stężenia estradiolu i wzrostu pęcherzyka Graafa. Leczenie ustaloną dawką należy kontynuować do chwili wystąpienia przedowulacyjnego stężenia estradiolu. Jeśli stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, dawka powinna być zmniejszona.

W celu wywołania owulacji podaje się domięśniowo od 5 000 do 10 000 IU hCG jeden lub dwa dni po ostatnim wstrzyknięciu produktu MENOGON.

Jeśli zastosowano zbyt dużą dawkę menotropiny, podanie hCG może wywołać niezamierzoną, nadmierną stymulację jajników, tzw. zespół hiperstymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS).

##### Niepłodność u mężczyzn

Początkowo podaje się 3 razy w tygodniu od 1 000 IU do 3 000 IU hCG, aż do uzyskania prawidłowego stężenia testosteronu w osoczu. Następnie podaje się produkt MENOGON w dawce od 75 IU FSH + 75 IU LH do 150 IU FSH + 150 IU LH (tj. od 1 do 2 ampulek z proszkiem) 3 razy w tygodniu przez okres kilku miesięcy.

#### Sposób podawania

MENOGON podaje się domięśniowo.

### 4.3 Przeciwwskazania

*U kobiet i mężczyzn:*

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- nowotwory przysadki mózgowej lub podwzgórza.

*U kobiet:*

- ciąża i okres karmienia piersią;
- powiększenie jajników lub torbiele jajników, które nie są spowodowane zespołem policystycznych jajników;
- krwawienia z dróg rodnych o nieznannej etiologii;
- nowotwory macicy, jajników lub piersi.

*U mężczyzn:*

- rak gruczołu krokowego;
- nowotwory jąder.

MENOGON nie powinien być stosowany w następujących sytuacjach, w których uzyskanie pozytywnego wyniku leczenia jest mało prawdopodobne:

*U kobiet:*

- pierwotna niewydolność jajników;
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży;
- włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży.

*U mężczyzn:*

- pierwotna niewydolność jąder.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

MENOGON jest silnie działającą gonadotropiną, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane, i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają gruntowną wiedzę i doświadczenie w zakresie niepłodności i jej leczenia.

Leczenie gonadotropinami wymaga zaangażowania czasowego lekarzy i wspomagającego personelu medycznego oraz regularnego monitorowania reakcji jajników za pomocą ultrasonografii lub, najlepiej, ultrasonografii w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu w surowicy krwi. Stopień reakcji na podanie menotropiny może różnić się u poszczególnych pacjentek, a u niektórych pacjentek reakcja może być słaba. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu MENOGON należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarskim.

#### **Kobiety**

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać właściwej oceny niepłodności pary i wykluczyć możliwe przeciwwskazania do zajścia w ciążę. W szczególności należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii, guzów przysadki i podwzgórza oraz zastosować odpowiednie, swoiste leczenie.

U pacjentek, u których stymulowany jest rozwój pęcherzyków, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół hiperstymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu MENOGON oraz uważna kontrola leczenia ograniczy do minimum występowanie takich przypadków.

Wnikliwa interpretacja wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka powinna być dokonywana przez lekarza doświadczonego w interpretowaniu stosownych badań.

### *Zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS)*

OHSS jest stanem klinicznym różniącym się od niepowikłanego powiększenia jajników. OHSS to zespół, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i, rzadko, w worku osierdziowym.

W ciężkich przypadkach OHSS można obserwować następujące objawy: ból brzucha, rozęcie brzucha, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą ujawnić hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwawienie do jamy otrzewnowej, wysięki opłucnowe, płyn w jamie opłucnowej, ostre zaburzenia oddechowe i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Nadmierna reakcja jajników na leczenie gonadotropiną rzadko prowadzi do OHSS, jeśli do wywołania owulacji nie podaje się hCG. Dlatego, w przypadku stwierdzenia hiperstymulacji jajników należy odstąpić od podania hCG i pouczyć pacjentkę, aby przez co najmniej 4 dni powstrzymała się od odbywania stosunków płciowych lub zastosowała mechaniczną metodę antykoncepcji. OHSS może się szybko nasilać (w ciągu 24 godzin do kilku dni) i stać się ciężkim stanem klinicznym. Dlatego też pacjentki powinny pozostawać pod obserwacją, przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

Przestrzeżenie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu MENOGON oraz uważna kontrola leczenia ograniczy do minimum częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników i ciąży mnogiej.

W przypadku zajścia w ciążę OHSS może mieć cięższą postać i trwać dłużej. Najczęściej OHSS występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga swoje największe nasilenie po mniej więcej 7 do 10 dniach po leczeniu. Zazwyczaj OHSS ustępuje samoistnie z początkiem miesiączki.

Jeśli występuje ciężka postać OHSS, należy przerwać leczenie gonadotropinami (o ile jest jeszcze w toku), hospitalizować pacjentkę i rozpocząć odpowiednie leczenie.

OHSS występuje z większą częstością u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

### *Ciąża mnoga*

Ciąża mnoga, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna być poinformowana o potencjalnym ryzyku ciąży mnogiej.

### *Utrata ciąży*

Częstość utraty ciąży wskutek niedonoszenia lub poronienia jest większa u pacjentek, u których wykonuje się stymulację wzrostu pęcherzyków, niż w populacji nie poddawanej tym zabiegom.

### *Ciąża pozamaciczna*

Kobiety z chorobą jajowodów w wywiadzie narażone są na ryzyko ciąży pozamacicznej niezależnie od tego czy ciąża jest wynikiem zapłodnienia spontanicznego, czy leczenia niepłodności.

### *Nowotwory układu rozrodczego*

Odnotowano przypadki nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Nie ustalono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko podstawowe wystąpienia tych nowotworów u niepłodnych kobiet.

### *Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

U kobiet z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, ujawnionymi w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, otyłością znacznego stopnia (Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup>) lub

trombofilią, ryzyko wystąpienia żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie lub po zakończeniu leczenia gonadotropinami może być większe. U kobiet tych należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści z podania gonadotropin. Należy jednak zauważyć, że ciąża sama w sobie niesie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

## **Mężczyźni**

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. Tacy pacjenci nie reagują na skojarzone leczenie produktem MENOGON i hCG.

Po 4 -6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy przeprowadzić badanie nasienia w celu oceny reakcji na leczenie.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu MENOGON z innymi lekami u ludzi.

Chociaż brak jest doświadczenia klinicznego, należy spodziewać się, że jednoczesne stosowanie produktu MENOGON i cytrynianu klomifenu może nasilać reakcję jajników.

Jeśli do desensybilizacji przysadki mózgowej stosuje się agonistę GnRH, to w celu uzyskania odpowiedniej reakcji jajników może być konieczne zastosowanie większej dawki produktu MENOGON.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

MENOGON jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

#### Karmienie piersią

MENOGON jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

MENOGON wskazany jest do leczenia niepłodności (patrz punkt 4.1).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest jednak mało prawdopodobne, aby MENOGON wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **Kobiety**

W badaniach klinicznych najcięższymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem MENOGON były zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i reakcje w miejscu podania. Poniższa tabela przedstawia główne działania niepożądane u pacjentek leczonych produktem MENOGON zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne <sup>a</sup>	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	zawroty głowy			
Zaburzenia oka						zaburzenia widzenia <sup>b</sup>
Zaburzenia naczyniowe			uderzenia gorąca			zaburzenia zakrzepowo-zatorowe <sup>c</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, ból brzucha, wymioty				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka		trądzik		świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						ból mięśniowo-kostny <sup>d</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		łagodne, umiarkowanie nasilone i ciężkie postaci OHSS <sup>c</sup> , ból miednicy <sup>e</sup>	torbiel jajnika, dolegliwości piersi <sup>f</sup>			skręt jajnika <sup>c</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania <sup>g</sup> , ból w miejscu podania	objawy grypopodobne	gorączka			
Badania diagnostyczne						zwiększenie masy ciała

<sup>a</sup> Rzadko zgłaszane były przypadki miejscowych lub uogólnionych reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznych z towarzyszącymi objawami.

<sup>b</sup> Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszane były pojedyncze przypadki zaburzeń widzenia, takich jak przejściowe zaniawidzenie, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, ubytek w polu widzenia, fotopsja, męty ciała szkliste, nieostre widzenie i zaburzenia widzenia.

<sup>c</sup> W badaniach klinicznych zgłaszane były objawy żołądkowo-jelitowe związane z OHSS, takie jak rozdęcie brzucha, dolegliwości brzuszne, nudności, wymioty, biegunka. W przypadkach ciężkiego OHSS rzadko zgłaszane były powikłania takie jak wodobrzusze, gromadzenie płynu w jamie miednicy mniejszej, wysięk opłucnowy, duszność, skąpomocz, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe i skręt jajnika.

<sup>d</sup> Ból mięśniowo-kostny obejmuje ból stawów, ból pleców, ból karku i ból kończyn.

<sup>e</sup> Ból miednicy obejmuje ból jajników i ból przydatków macicy.

<sup>f</sup> Dolegliwości piersi obejmują ból piersi, tkliwość piersi, uczucie niewygody, ból brodawek sutkowych i obrzęk piersi.

<sup>g</sup> Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszane były przez około 55-60% osób uczestniczących w badaniach klinicznych oceniających tolerancję miejscową. U około 12% reakcje były zakwalifikowane jako ciężkie. W większości przypadków reakcje występowały po podaniu podskórnym. Jednak reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym obserwowano u  $\leq 13\%$  uczestników badań klinicznych.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie są znane skutki przedawkowania, tym niemniej można spodziewać się wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Gonadotropiny, kod ATC: G 03 GA 02

Menotropina działa na jajniki i jądra. Ma działanie gametotropowe i powoduje zwiększenie stężenia steroidów.

W jajnikach składowa FSH menotropiny zwiększa liczbę rosnących pęcherzyków i pobudza ich dojrzwianie. FSH zwiększa wytwarzanie estradiolu w komórkach ziarnistych poprzez aromatyzację androgenów powstających w komórkach tekalnych podścieliska jajnika pod wpływem składowej LH.

W jądrach FSH powoduje dojrzwianie komórek Sertoliego, kanalików nasiennych i rozwój plemników. Do działania tego konieczne jest duże stężenie androgenów w jądrach, co wymaga wstępnego leczenia hCG.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Menotropina podana doustnie jest nieskuteczna i dlatego podaje się ją we wstrzyknięciach domięśniowych. Skuteczność biologiczna menotropiny zależy głównie od FSH. Farmakokinetyka po podaniu domięśniowym wykazuje duże różnice indywidualne. Maksymalne stężenie FSH w osoczu osiągane jest w 6 do 48 godzin po wstrzyknięciu. Po tym czasie stężenie FSH w osoczu zmniejsza się. Okres półtrwania wynosi 56 godzin.

Menotropina wydalana jest głównie przez nerki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczne efekty u ludzi nie są znane.

Nie ma dowodów na działanie teratogenne, mutagenne i rakotwórcze menotropiny.

W bardzo rzadkich przypadkach długotrwałe stosowanie może prowadzić do tworzenia się przeciwciał przeciwko menotropinie, co powoduje, że leczenie staje się nieefektywne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### Proszek

- Laktoza jednowodna
- Sodu wodorotlenek

### Rozpuszczalnik

- Sodu chlorek
- Kwas solny
- Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Chronić przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka ze szkła bezbarwnego (typ I) z rozpuszczalnikiem lub proszkiem, w tekturowym pudełku

Opakowanie zawiera:

- 5 ampułek z proszkiem + 5 ampułek z rozpuszczalnikiem
- 10 ampułek z proszkiem + 10 ampułek z rozpuszczalnikiem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Proszek należy rozpuścić w rozpuszczalniku bezpośrednio przed użyciem.  
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4273



**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lipca 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**