

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MENOPUR, 600 IU FSH + 600 IU LH, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z proszkiem zawiera wysoko oczyszczoną menotropinę (*Menotropinum*) (ludzką gonadotropinę menopauzalną, hMG) w ilości odpowiadającej 600 IU FSH (hormon folikulotropowy) i 600 IU LH (hormon luteinizujący).

Menotropina wytwarzana jest z ludzkiego moczu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Wygląd proszku: liofilizowana zbita masa, biała lub prawie biała

Wygląd rozpuszczalnika: przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Menopur wskazany jest do leczenia niepłodności w następujących sytuacjach klinicznych:

U kobiet:

- brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników, ang. *Polycystic Ovarian Disease* - PCOD) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu;
- kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies* - ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. *In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer* - IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (ang. *Gamete Intra-Gallopian Transfer* - GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection* - ICSI);
- stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

U mężczyzn:

- niepłodność u mężczyzn z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością gonad: w skojarzeniu z hCG (ludzką gonadotropiną kosmówkową) w celu stymulacji spermatogenezy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Menopur należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Schemat dawkowania opisany poniżej jest identyczny w przypadku podawania podskórnego i domięśniowego.

Kobiety

Istnieją duże międzyosobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że ustalenie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. Dawkę należy więc dostosowywać indywidualnie w zależności od reakcji jajników. Menopur można podawać sam lub w skojarzeniu z agonistą

lub antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *Gonadotropin Releasing Hormone* - GnRH). Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania leczenia mogą się zmienić w zależności od konkretnego protokołu leczenia.

Kobiety z brakiem owulacji (w tym PCOD i hipogonadyzm hipogonadotropowy):

Celem leczenia produktem Menopur jest uzyskanie rozwoju pojedynczego pęcherzyka Graafa, z którego, po podaniu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *Human Chorionic Gonadotropin* - hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa.

Leczenie produktem Menopur należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa produktu Menopur wynosi od 75 IU FSH + 75 IU LH do 150 IU FSH + 150 IU LH na dobę. Dawkę tę należy utrzymać przez co najmniej 7 dni. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych (w tym ultrasonografia jajników lub ultrasonografia jajników w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu). Zmiany dawki nie należy dokonywać częściej, niż co 7 dni. Zalecane zwiększenie dawki wynosi 37,5 IU FSH + 37,5 IU LH na jedną zmianę. Nie należy zwiększać dawki jednorazowo o więcej niż 75 IU FSH + 75 IU LH. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 225 IU FSH + 225 IU LH. Jeśli u pacjentki nie stwierdza się odpowiedniej reakcji po 4 tygodniach leczenia, to ten cykl leczenia należy przerwać, a nowy cykl leczenia należy rozpocząć od dawki początkowej większej niż zastosowana w przerwany cykl.

Gdy uzyska się optymalną stymulację, następnego dnia po ostatnim wstrzyknięciu produktu Menopur należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu od 5000 IU do 10 000 IU hCG. Pacjentce zaleca się odbycie stosunku płciowego w dniu podania hCG oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie, można przeprowadzić inseminację domaciczną. W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji na Menopur leczenie należy przerwać i odstąpić od podania hCG (patrz punkt 4.4), a pacjentka powinna zastosować mechaniczną metodę antykoncepcji lub powstrzymać się od odbywania stosunków płciowych do czasu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety poddawane kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART):

W protokole obejmującym desensybilizację przysadki mózgowej za pomocą agonisty GnRH, leczenie produktem Menopur należy rozpocząć około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. W protokole obejmującym desensybilizację przysadki mózgowej za pomocą antagonisty GnRH, leczenie produktem Menopur należy rozpocząć w 2. lub 3. dniu cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa produktu Menopur wynosi od 150 IU FSH + 150 IU LH do 225 IU FSH + 225 IU LH na dobę przez co najmniej 5 pierwszych dni leczenia. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych (w tym ultrasonografia jajników lub ultrasonografia jajników w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu). Jednorazowo nie należy zmieniać dawki o więcej niż 150 IU FSH + 150 IU LH. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 450 IU FSH + 450 IU LH. W większości przypadków nie zaleca się podawania produktu dłużej niż przez 20 dni.

Gdy odpowiednia liczba pęcherzyków osiągnie właściwą wielkość, należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu do 10 000 IU hCG w celu wywołania ostatniej fazy dojrzewania pęcherzyków, przygotowującej do pobrania oocytu. Pacjentka powinna pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG. W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji na Menopur leczenie należy przerwać i odstąpić od podania hCG (patrz punkt 4.4), a pacjentka powinna zastosować mechaniczną metodę antykoncepcji lub powstrzymać się od odbywania stosunków płciowych do czasu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego.

Mężczyźni

Leczenie rozpoczyna się od podawania hCG 3 razy w tygodniu w dawce od 1000 IU do 3000 IU, aż do uzyskania prawidłowego stężenia testosteronu w surowicy krwi. Następnie podaje się domięśniowo Menopur w dawce od 75 IU FSH + 75 IU LH do 150 IU FSH + 150 IU LH 3 razy w tygodniu przez kilka miesięcy.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Menopur u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Menopur przeznaczony jest do wstrzyknięć podskórnych (*s.c.*) lub domięśniowych (*i.m.*) po rekonstytucji (rozpuszczeniu) w dołączonym rozpuszczalniku.

Proszek należy rozpuścić przed użyciem. Rekonstruowany roztwór przeznaczony jest do wielokrotnych wstrzyknięć i może być używany przez okres do 28 dni.

Należy unikać potrząsania fiolką. Nie należy używać roztworu, jeśli zawiera stałe cząstki lub nie jest przezroczysty.

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 laktacja;
- torbiele jajników lub powiększone jajniki, nie spowodowane zespołem policystycznych jajników;
- krwawienia o nieznannej etiologii z dróg rodnych;
- nowotwory macicy, jajników lub piersi.

U mężczyzn:

- rak gruczołu krokowego;
- nowotwory jąder.

W następujących sytuacjach uzyskanie pozytywnego wyniku leczenia jest mało prawdopodobne i dlatego nie należy stosować produktu Menopur:

U kobiet:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Menopur 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 systematycznego sprawdzania 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 Menopur należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarskim.

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, zarówno w leczeniu niepłodności spowodowanej brakiem owulacji jak i w ramach procedur ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół hiperstymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu Menopur 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 jamie osierdziejowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można obserwować następujące objawy: ból brzucha, rozdęcie 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 zakrzepowozatorowe.

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.

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu Menopur oraz uważna kontrola leczenia ograniczy do minimum częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników i ciąży mnogiej (patrz punkt 4.2 i 4.8). W przypadku technik ART aspiracja wszystkich pęcherzyków przed owulacją może ograniczyć występowanie zespołu hiperstymulacji.

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 - 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 częściej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

Ciąża mnoga

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

U pacjentek, u których owulację stymuluje się gonadotropinami, częstość występowania ciąż mnogich wzrasta w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. Większość ciąż mnogich stanowią ciążę bliźniacze. W celu ograniczenia do minimum ryzyka ciąży mnogiej zaleca się uważne kontrolowanie reakcji jajników.

U pacjentek, u których wykonuje się procedury ART, ryzyko ciąży mnogiej związane jest głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakością i wiekiem pacjentki.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentkę należy poinformować 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 w ramach procedur ART, niż w normalnej populacji.

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. Częstość występowania ciąży pozamacicznych po zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF) wynosi 2% do 5% w porównaniu z 1% do 1,5% w ogólnej populacji.

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.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po zastosowaniu ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnień spontanicznych. Uważa się, że jest to spowodowane różnicami w cechach rodzicielskich (np. wiek matki, parametry nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, ujawnionymi w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, otyłością znacznego stopnia (wskaźnik masy ciała $> 30 \text{ kg/m}^2$) lub trombofilią, ryzyko wystąpienia żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie lub po zakończeniu leczenia gonadotropinami może być większe. U takich kobiet należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści z podania gonadotropin. Należy jednak zauważyć, że ciąża sama w sobie niesie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Menopur w skojarzeniu z hCG można podawać w przypadku leczenia niepłodności u mężczyzn.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Chociaż brak jest doświadczenia klinicznego, należy spodziewać się, że jednoczesne stosowanie produktu Menopur i cytrynianu kломifenu 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 Menopur.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania menotropiny u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny działania produktu leczniczego Menopur w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Menopur jest przeciwwskazany u kobiet w okresie laktacji (patrz punkt 4.3).

Płodność

Menopur 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 Menopur wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem leczniczym Menopur są OHSS, ból brzucha, rozdęcie brzucha, ból głowy i ból w miejscu podania - występujące z częstością do 5%.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane występujące u pacjentek leczonych produktem leczniczym Menopur w badaniach klinicznych, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Dodatkowo, działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu Menopur do obrotu wymienione są jako występujące z nieznaną częstością.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1,000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10,000 do < 1/1,000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości ^c
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia ^a
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca		Zaburzenia zakrzepowozatorowe ^e
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, rozdęcie brzucha, nudności	Wymioty, dolegliwości brzuszne, biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Trądzik, wysypka	Świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Ból mięśniowo-kostny ^d
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	OHSS ^e , ból miednicy ^f	Torbiel jajnika, dolegliwości piersi ^g		Skręt jajnika ^e
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania ^b	Uczucie zmęczenia		Gorączka, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne				Zwiększenie masy ciała

^a Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszane były pojedyncze przypadki zaburzeń widzenia, takich jak przejściowe zaniewidzenie, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, ubytek w polu widzenia, fotopsja, męty ciała szklistego, nieostre widzenie i zaburzenia widzenia.

^b Najczęściej zgłaszaną reakcją w miejscu podania był ból w miejscu podania.

^c Rzadko zgłaszane były przypadki miejscowych lub uogólnionych reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznych z towarzyszącymi objawami.

^d Ból mięśniowo-kostny obejmuje ból stawów, ból pleców, ból karku i ból kończyn.

^e 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 zakrzepowozatorowe i skręt jajnika.

^f Ból miednicy obejmuje ból jajników i ból przydatków macicy.

^g Dolegliwości piersi obejmują ból piersi, tkliwość piersi, uczucie niewygody, ból brodawek sutkowych i obrzęk piersi.

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:

Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: (22) 49-21-301

Fax: (22) 49-21-309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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: G03G A02

Menopur zawiera menotropinę (hMG), która składa się z hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH). Dodatkowo, w produkcie Menopur obecna jest ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) - hormon występujący w moczu kobiet po menopauzie, która wzmacnia aktywność LH.

Menotropina, łącząca aktywność FSH i LH, pobudza wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych, a także wytwarzanie steroidów płciowych u kobiet, u których nie występuje pierwotna niewydolność jajników. FSH jest podstawowym sterownikiem procesu rekrutacji i wzrostu pęcherzyków na etapie wczesnej folikulogenezy, podczas gdy LH odgrywa ważną rolę w procesie steroidogenezy jajnikowej i dojrzewania pęcherzyka przedowulacyjnego. Wzrost pęcherzykowy może być pobudzany przez FSH przy całkowitym braku LH (np. w hipogonadyzmie hipogonadotropowym), ale powstałe pęcherzyki rozwijają się nieprawidłowo i towarzyszy im małe stężenie estradiolu, co może skutkować niewystarczającą dojrzałością pęcherzyków.

Wzmacniające steriodogenezę działanie LH sprawia, że stężenia estradiolu przy stosowaniu produktu Menopur w cyklach IVF/ICSI z desensybilizacją przysadki mózgowej są większe niż przy stosowaniu rekombinowanego FSH. Należy to brać pod uwagę, gdy reakcje pacjentek monitoruje się w oparciu o stężenia estradiolu. Różnicy w stężeniach estradiolu nie stwierdza się przy stosowaniu małych dawek w protokołach indukcji owulacji u pacjentek z brakiem owulacji.

W jądrach FSH powoduje dojrzewanie komórek Sertoliego, kanalików nasiennych i rozwój plemników. Do działania tego konieczne jest duże stężenie androgenów w jądrach, co można uzyskać dzięki wstępnemu podawaniu hCG.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zbadano profil farmakokinetyczny FSH zawartego w produkcie Menopur.

Po 7 dniach powtarzanego podawania produktu Menopur zdrowym ochotniczkom po desensybilizacji przysadki mózgowej w dawce 150 IU FSH + 150 IU LH, maksymalne stężenie FSH w osoczu C_{max} (skorygowane względem normy) (średnia \pm SD) wynosiło $8,9 \pm 3,5$ IU/l po podaniu podskórnym i $8,5 \pm 3,2$ IU/l po podaniu domięśniowym. Maksymalne stężenie FSH osiągnęto (T_{max}) w ciągu 7 godzin przy obu drogach podania.

Po powtarzanym podawaniu, FSH był wydalany z okresem półtrwania ($T_{1/2}$) (średnia \pm SD) wynoszącym 30 ± 11 godzin po podaniu podskórnym i 27 ± 9 godzin po podaniu domięśniowym. Krzywe indywidualnego stężenia LH w funkcji czasu wykazują zwiększenie stężenia LH po podaniu produktu Menopur, jednak dostępna jest za mała ilość danych, aby mogła być przedmiotem analizy farmakokinetycznej.

Menotropina wydalana jest głównie przez nerki.

Nie badano farmakokinetyki produktu Menopur u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie ujawnia go także rozległe doświadczenie kliniczne.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na rozród, aby ocenić działanie produktu leczniczego Menopur w okresie ciąży i okresie poporodowym, ponieważ stosowanie produktu leczniczego Menopur nie jest wskazane w tych okresach.

Menopur składa się z występujących naturalnie hormonów i należy domniemywać, że nie jest genotoksyczny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego, ponieważ wskazanie dotyczy krótkotrwałego stosowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Laktoza jednowodna
Polisorbat 20
Disodu fosforan siedmiowodny
Kwas fosforowy stężony

Rozpuszczalnik:

Metakrezol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Menopur nie należy podawać w tym samym wstrzyknięciu z innymi produktami, z wyjątkiem urofolitropiny (FSH) firmy Ferring - Bravelle. W badaniach wykazano, że wspólne podawanie produktów Menopur i Bravelle nie zmienia w istotny sposób oczekiwanej aktywności biologicznej.

6.3 Okres ważności

Proszek: 3 lata
Rozpuszczalnik: 3 lata

Po rekonstrukcji roztwór przechowywać przez 28 dni w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek:

fiolka ze szkła bezbarwnego (typ I) o pojemności 2 ml zamykana korkiem z gumy halogenobutyłowej i zabezpieczona kapslem.

Rozpuszczalnik:

ampułkostrzykawka ze szkła (typ I) o pojemności 1 ml z nasadką z gumy halogenobutyłowej i korkiem z gumy halogenobutyłowej.

W opakowaniu znajduje się:

- 1 fiolka z proszkiem;
- 1 ampułkostrzykawka z rozpuszczalnikiem do rekonstytucji;
- 1 igła do rekonstytucji;
- 9 strzykawek do wstrzykiwań jednorazowego użycia, wyskalowanych w jednostkach FSH/LH, z zamocowanymi igłami.

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

Proszek należy rozpuszczać wyłącznie w rozpuszczalniku dostarczanym w opakowaniu.

Założyć igłę do rekonstytucji na ampułkostrzykawkę. Wstrzyknąć całą objętość rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem. Proszek powinien się szybko rozpuścić, tworząc przezroczysty roztwór. Jeśli nie, należy delikatnie kołysać fiolką dopóki roztwór nie stanie się przezroczysty. Należy unikać potrząsania fiolką.

Strzykawki do wstrzykiwań jednorazowego użycia są wyskalowane w jednostkach FSH/LH od 37,5 IU do 600 IU i są zaopatrzone w igły.

Strzykawką do wstrzykiwań pobrać z fiolki rekonstruowany roztwór w ilości zgodnej z przepisaną dawką i natychmiast podać dawkę. 1 ml rekonstruowanego roztworu zawiera 600 IU FSH i LH.

Fiolka z rekonstruowanym roztworem powinna być przeznaczona wyłącznie do indywidualnego użytku danego pacjenta.

Nie należy podawać rekonstruowanego roztworu, jeśli zawiera stałe cząstki lub nie jest przezroczysty.

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

Pozwolenie nr 17251

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 września 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2014

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

10/01/2018