



относно дозировката и продължителността на лечение могат да се променят в зависимост от протокола на лечение.

**Жени претърпели контролирана овариална хиперстимулация с цел да се предизвика развитието на множество фоликули за лечение чрез асистирана репродукция (ART):**

При клиничните проучвания с Менориг® чрез регулиране с намаляващи дози на GnRH агонисти, лечението с Менориг® трябва да започне приблизително 2 седмици след започване на лечението с агониста. Препоръчаната начална доза на Менориг® е 150 - 225 IU дневно поне през първите 5 дни от лечението. Въз основа на клиничния мониторинг (включващ ехографско изследване на яйчниците самостоятелно или за предпочитане в комбинация с измерване нивата на естрадиола) следващото дозиране трябва да се приспособи съобразно индивидуалния отговор на пациента 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 Менориг® трябва да започне на 2-я или 3-я ден от менструалния цикъл. Препоръчва се да се използва дозовият порядък и режим 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 (човешки хориогонадотропен хормон) за предизвикване на окончателно узряване на фоликулите при продукта за възстановяване на незрялата яйцеклетка. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани поне 2 седмици след прилагане на hCG. Ако се наблюдава изразен отговор към Менориг®, то лечението трябва да се спре и да не се дава hCG (виж раздел 4.4).

#### **4.3. Противопоказания**

Менориг® е противопоказан при жени, които имат:

- тумори на хипофизата или хипоталамуса
  - карцином на матката, яйчниците или гръдните жлези
  - бременност и кърмене
  - кръвене от гениталиите с неизяснена етиология
  - свръхчувствителност към активното лекарствено вещество или към някое от помощните вещества (виж т. 6.1)
  - овариални кисти или уголемени яйчници които не се дължат на поликистозно заболяване на яйчниците
- Менориг® 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 специални 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 менотрофин до слаб отговор към менотрофин 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 лекаря.

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 пациентите трябва да бъдат преценени за наличието на хипотиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, хиперпролактинемия, тумори на хипофизата и хипоталамуса и да се проведе подходящо специфично лечение.

Пациентите претърпели стимулиране растежа на фоликулите за асистирана репродукция могат да имат увеличение на яйчниците или да се развие хиперстимулация. Придържайки се към препоръчаната дозировка и режим на прилагане на Menopur® и внимателното мониториране на лечението ще намалят случаите от такива прояви. Бързо тълкуване на показателите за развитие и узряване на фоликулите се изисква 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, увеличение на еритроцитите спрямо обема на плазмата, нарушен електролитен баланс, асцит, кръв в перитонеалната кухина, плеврални изливи, хидроторакс, остър белодробен дистрес и случаи на тромбоемболии.

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 с



целесъобразно да не се дава hCG и да се посъветва пациента 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, режим 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 гонадотрофин трябва да се спре ако все още продължава, пациентът се хоспитализира и се започва специфично лечение на OHSS.

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

#### **Многоплодна бременност**

Многоплодната бременност носи повишен риск от нежелани последици за майката и периода преди раждането.

При пациенти претърпели асистирана репродукция рискът от многоплодна бременност се отнася главно до броя на възстановените ембриони, тяхното качество и възрастта на пациента.

Пациентът трябва да бъде информиран 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 за асистирана репродукция, 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 асистирана репродукция 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, лечението с гонадотропини може по-нататък да повиши риска. 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 тромбоемболия.

### **4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

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

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

### **4.6. Бременност и кърмене**

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

### **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 Менориг® да повлиява способността на пациента за шофиране и работа с машини.

### **4.8. Нежелани реакции**

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечението с Менориг® 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 Менориг® 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

При използването на гонадотропинови продукти са наблюдавани алергични, локални или генерализирани кожни реакции и свръхчувствителност от забавен тип.

#### 4.9. Предозиране

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

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гонадотропини  
АТС код: G03G A02

Човешкият хорионгонадотропин (hCG) е естествено срещан хормон в урината след менопаузата, наречен Menopur®, и може да допринася за активността на лутеинизиращия хормон (LH).

Менотропинът предизвиква растеж на овариалните фоликули и развитие на продукцията на полови хормони при жени, които нямат първична овариална недостатъчност.

Нивата на естрадиола свързани с лечението с Menopur® са по-високи, отколкото при рекомбинантните продукти на фоликулостимулиращия хормон (FSH). Този факт трябва да се обсъжда, когато се мониторира отговора на пациента въз основа на нивата на естрадиола.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на FSH при Menopur® е установен. След 7 дни прилагане на повторни дози от 150 IU Menopur® максималните плазмени



концентрации на FSH бяха (средната грешка  $\pm$  стандартното отклонение)  $8,9 \pm 3,5$  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)  $30 \pm 11$  часа и  $27 \pm 9$  часа съответно при подкожно и мускулно прилагане.

Макар, че индивидуалните криви концентрация-време за LH показват увеличение на концентрацията на LH след прилагане на Menopur® наличните данни са твърде малко за да бъдат предмет на фармакокинетичен анализ. Менотрофин се излъчва главно чрез бъбреците.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания за безопасност с Menopur® са ограничени.

## **6. Фармацевтични данни**

### 6.1. Списък на помощните вещества

#### **Прах за инжекционен разтвор:**

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

#### **Разтворител:**

Sodium chloride, diluted hydrochloride, sterile water.

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни химически несъвместимости при Menopur®

### 6.3. Срок на годност

Прах за инжектиране: 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 в оригиналната опаковка. Да не се замразява.

### 6.5. Вид и съдържание на опаковката

Прах: стъклени флакони от 2 ml.

Разтворител: стъклена ампула от 1 ml.

### 6.6. Указания за употреба/манипулиране

Menopur® трябва да се прилага веднага след разтваряне. Неизползваната или отпадъчната част от продукта трябва да се изхвърли съгласно изискванията.

## **7. Производител**

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



**8. Притежател на разрешението за употреба**  
Борола ЕООД, 1202 София, ул. Цар Самуил 125

**8. Регистрационен номер**

**9. Дата на разрешение за употреба/ Дата на подновяване разрешението за употреба**

**10. Дата на последна редакция на текста**  
20.11.2003  
BG 12/2004

