

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MENOPUR 600 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
MENOPUR 1200 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

MENOPUR 600 IU: Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει υψηλής καθαρότητας μενοτροφίνη (ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροφίνη, HMG) που αντιστοιχεί σε δραστικότητα θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) 600 IU και δραστικότητα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) 600 IU. Μετά την ανασύσταση, 1 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 600 IU υψηλής καθαρότητας μενοτροφίνης.

MENOPUR 1200 IU: Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει υψηλής καθαρότητας μενοτροφίνη (ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροφίνη, HMG) που αντιστοιχεί σε δραστικότητα θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) 1200 IU και δραστικότητα ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) 1200 IU. Μετά την ανασύσταση, 1 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 600 IU υψηλής καθαρότητας μενοτροφίνης.

Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροφίνη (hCG), μία ορμόνη που φυσιολογικώς ανευρίσκεται στα ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, υπάρχει στο MENOPUR και συμβάλλει στη συνολική ωχρινοποιητική δράση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Εμφάνιση της κόνεως: Λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις (cake).

Εμφάνιση του διαλύτη: Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MENOPUR ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας στις ακόλουθες κλινικές περιπτώσεις:

- Ανωοθυλακιωρρηξία συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ), σε γυναίκες που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη.
- Ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών για να προκληθεί η ανάπτυξη πολλαπλών ωοθηλακίων στο πλαίσιο μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (π.χ. εξωσωματική γονιμοποίηση/εμβρυομεταφορά (IVF/ET), ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών (GIFT) και ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπερματοζωαρίων (ICSI)).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με MENOPUR πρέπει να αρχίζει υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία προβλημάτων γονιμότητας.

Τρόπος χορηγησης

Το MENOPUR προορίζεται για υποδόρια (SC) ή ενδομυϊκή (IM) ένεση μετά από ανασύσταση με τον παρεχόμενο διαλύτη. Η ανασύσταση της κόνεως πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την χορήγηση. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση προορίζεται για πολλαπλές ενέσεις και μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως και 28 ημέρες. Η έντονη ανάδευση πρέπει να αποφεύγεται. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή εάν δεν είναι διαυγές.

Δοσολογία

Τα δοσολογικά σχήματα που περιγράφονται κατωτέρω είναι ταυτόσημα είτε για υποδόρια είτε για ενδομυϊκή χορήγηση.

Υπάρχουν μεγάλες δια-ατομικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά στην ανταπόκριση των ωοθηκών στις εξωγενώς χορηγούμενες γοναδοτροφίνες. Αυτό καθιστά αδύνατο τον καθορισμό ενός ενιαίου δοσολογικού σχήματος. Η δοσολογία επομένως πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ωοθηκικής ανταποκρίσεως. Το MENOPUR μπορεί να χορηγείται μόνο του ή σε συνδυασμό με αγωνιστή ή ανταγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών (GnRH). Οι υποδείξεις για τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας πιθανώς να διαφοροποιηθούν αναλόγως του εφαρμοζομένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου.

Γυναίκες με ανωοθυλακιορρηξία (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών):

Ο αντικειμενικός σκοπός της θεραπευτικής αγωγής με MENOPUR είναι να αναπτυχθεί ένα, μοναδικό γρααφιανό ωοθυλάκιο από το οποίο θα απελευθερωθεί ένα ωάριο μετά από χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροφίνης.

Η θεραπεία με MENOPUR θα πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων επτά ημερών του κύκλου. Η συνιστώμενη αρχική δόση του MENOPUR είναι 75-150 IU ημερησίως, η οποία πρέπει να συνεχίζεται επί 7 ημέρες τουλάχιστον. Οι δόσεις με τις οποίες θα συνεχισθεί η θεραπεία ρυθμίζονται με βάση την παρακολούθηση της κλινικής καταστάσεως (περιλαμβανομένου του υπερηχογραφικού ελέγχου των ωοθηκών μόνο ή σε συνδυασμό με τη μέτρηση των επιπέδων της οιστραδιόλης) και την ανταπόκριση της ασθενούς. Η τροποποίηση της δοσολογίας δεν πρέπει να γίνεται συχνότερα από κάθε 7 ημέρες. Η συνιστώμενη αύξηση της δόσης είναι 37,5 IU σε κάθε τροποποίηση και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 75 IU. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να είναι υψηλότερη από 225 IU. Εάν η ασθενής δεν ανταποκριθεί επιτυχώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, αυτός ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής να ξεκινήσει εκ νέου θεραπεία, σε υψηλότερη δόση από αυτήν που ελάμβανε στον κύκλο που εγκαταλείφθηκε.

Όταν επιτευχθεί η βέλτιστη απόκριση, θα πρέπει να γίνεται μία εφάπαξ ένεση 5.000 έως 10.000 IU hCG, μία ημέρα μετά την τελευταία ένεση MENOPUR. Συνιστάται στην ασθενή να έχει σεξουαλική επαφή την ημέρα της χορηγήσεως της hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά μπορεί να εφαρμοσθεί ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI). Εάν διαπιστωθεί υπερβολική ανταπόκριση στο MENOPUR, πρέπει να διακόπτεται η αγωγή και να αναστέλλεται η χορήγηση hCG (βλ. λήμμα 4.4) ενώ η ασθενής θα πρέπει να χρησιμοποιεί μία αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού ή να απέχει από τη συνουσία μέχρι την έναρξη της επομένης εμμηνου ρύσεως.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών για να προκληθεί πολλαπλή ωοθηκική ανάπτυξη στο πλαίσιο μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής:

Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες για το MENOPUR που έγιναν με καταστολή (downregulation) με GnRH αγωνιστές, η αγωγή με MENOPUR πρέπει να αρχίσει περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με τον αγωνιστή. Η συνιστώμενη αρχική δόση MENOPUR είναι 150-225 IU ημερησίως τουλάχιστον για τις 5 πρώτες ημέρες θεραπείας. Βάσει της παρακολουθήσεως της κλινικής καταστάσεως (που περιλαμβάνει υπερηχογραφικό έλεγχο των ωοθηκών είτε μόνο του ή σε συνδυασμό με μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης), η αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την ανταπόκριση της συγκεκριμένης ασθενούς και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 150 IU σε κάθε αύξηση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 450 IU και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν συνιστάται χορήγηση πέραν των 20 ημερών.

Σε πρωτόκολλα που δεν περιλαμβάνουν καταστολή με GnRH αγωνιστές, η αγωγή με MENOPUR πρέπει να αρχίσει την 2^η ή 3^η ημέρα του κύκλου. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται τα δοσολογικά σχήματα που υπεδείχθησαν ανωτέρω για τα πρωτόκολλα με καταστολή με GnRH αγωνιστές.

Όταν ο επιθυμητός αριθμός ωοθυλακίων φθάσει στο κατάλληλο μέγεθος, πρέπει να χορηγηθεί μία εφάπαξ ένεση έως 10.000 IU hCG, για να προκαλέσει την τελική ωοθυλακική ωρίμανση ώστε να

ακολουθήσει η λήψη των ωαρίων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για 2 τουλάχιστον εβδομάδες μετά τη χορήγηση της hCG. Εάν διαπιστωθεί υπερβολική ανταπόκριση στο MENOPUR, πρέπει να διακόπτεται η αγωγή και να αναστέλλεται η χορήγηση hCG (βλ. παράγραφο 4.4) ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν μία αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού ή να απέχουν από τη συνουσία μέχρι την έναρξη της επομένης εμμήνου ρύσεως.

Νεφρική/ Ηπατική Ανεπάρκεια

Ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, δεν έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές μελέτες (βλ. λήμμα 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Το MENOPUR αντενδείκνυται σε γυναίκες με:

- Όγκους της υποφύσεως ή του υποθαλάμου
- Καρκίνο των ωοθηκών, της μήτρας ή του μαστού
- Κύηση και γαλουχία
- Γυναικολογική αιμορραγία αγνώστου αιτιολογίας
- Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή οποιοδήποτε έκδοχο που χρησιμοποιείται στη φαρμακοτεχνική μορφοποίηση (βλ. λήμμα 6.1)
- Κύστες των ωοθηκών ή διογκωμένες ωοθήκες που δε σχετίζονται με τη νόσο των πολυκυστικών ωοθηκών.

Στις κατωτέρω παθήσεις, το αποτέλεσμα της θεραπείας είναι απίθανο να είναι ευνοϊκό και επομένως το MENOPUR δεν πρέπει να χορηγείται:

- Πρωτοπαθής ανεπάρκεια των ωοθηκών
- Δυσπλασία των γεννητικών οργάνων ασύμβατη με την κύηση.
- Ινομυωματώδεις όγκοι της μήτρας, ασύμβατοι με την κύηση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το MENOPUR είναι ένας ισχυρός γοναδοτροπικός παράγων, ικανός να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας.

Η θεραπεία με γοναδοτροφίνη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενασχόληση από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό υγείας, για τον υπερηχογραφικό έλεγχο της ωοθηκικής ανταπόκρισης, μόνου του ή προτιμότερα σε συνδυασμό με μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης σε τακτική βάση. Υπάρχουν μεγάλες δια-ατομικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά στην ανταπόκριση των ωοθηκών στη χορήγηση μενοτροφίνης, με ορισμένες ασθενείς να εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μενοτροφίνη. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση σε σχέση με τον σκοπό της θεραπευτικής αγωγής.

Η πρώτη ένεση MENOPUR θα πρέπει να γίνεται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, η υπογονιμότητα του ζευγαριού θα πρέπει να έχει αξιολογηθεί καταλλήλως και να έχουν σταθμισθεί οι πιθανές αντενδείξεις για την κύηση. Ειδικότερα οι ασθενείς θα πρέπει να εξετασθούν για υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και όγκους του υποθαλάμου ή της υποφύσεως και να χορηγείται η κατάλληλη εξειδικευμένη αγωγή.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση της ωοθυλακικής αναπτύξεως είτε στο πλαίσιο της θεραπείας της ανωορρηκτικής υπογονιμότητας, είτε στο πλαίσιο μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, πιθανόν να παρουσιάσουν υπερμεγέθυνση των ωοθηκών ή να εμφανίσουν υπερδιέγερση. Η τήρηση του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος του MENOPUR και η προσεκτική παρακολούθηση της αγωγής θα μειώσει τη συχνότητα εμφανίσεως τέτοιων περιστατικών. Η ορθή ερμηνεία των δεικτών της ωοθυλακικής αναπτύξεως και ωριμάνσεως απαιτεί ιατρό ο οποίος έχει εμπειρία στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων.

Σύνδρομο υπερδιεγέρσεως των ωοθηκών (ΣΥΔΩ)

Το ΣΥΔΩ είναι ένα ιατρικό σύμβαμα διαφορετικό από την μη επιλεγμένη μεγέθυνση των ωοθηκών. Το ΣΥΔΩ είναι ένα σύνδρομο που μπορεί να εκδηλωθεί με κλιμακούμενου βαθμού βαρύτητα. Συμπεριλαμβάνει εκσεσημασμένη ωοθηκική διόγκωση, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό, και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, η οποία δυνατόν να έχει ως αποτέλεσμα συσσώρευση υγρού στις περιτοναϊκές, στις πλευριτικές και σπανίως στις περικαρδιακές κοιλότητες.

Σε σοβαρές περιπτώσεις ΣΥΔΩ μπορεί να παρατηρηθούν τα ακόλουθα συμπτώματα: κοιλιακό άλγος, διάταση κοιλίας, υπερβολική μεγέθυνση των ωοθηκών, αύξηση του βάρους, δύσπνοια, oligουρία και συμπτώματα από το γαστρεντερικό που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει υποογκαιμία, αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεριτόναιο, πλευριτικές διηθήσεις, υδροθώρακα, οξύ πνευμονικό σύνδρομο και θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Η υπερβολική ωοθηκική ανταπόκριση στη θεραπεία με γοναδοτροφίνες, σπανίως είναι αφορμή για ΣΥΔΩ, εκτός αν χορηγηθεί hCG για να προκληθεί ωορρηξία. Επομένως, σε περίπτωση ωοθηκικής υπερδιεγέρσεως είναι φρόνιμο να μη χορηγείται hCG και να συστηθεί στην ασθενή να απέχει από τη συνουσία ή να χρησιμοποιήσει αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού επί 4 ημέρες τουλάχιστον. Το ΣΥΔΩ μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως (μέσα σε 24 ώρες έως και μερικές ημέρες) εξελισσόμενο σε βαρύ ιατρικό περιστατικό, επομένως οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται επί δύο τουλάχιστον εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG.

Η τήρηση του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος του MENOPUR και η προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας θα μειώσει την συχνότητα εμφάνισης ωοθυλακικής υπερδιεγέρσεως και πολυδύμων κήσεων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η αναρρόφηση όλων των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία πιθανόν να μειώσει την εμφάνιση υπερδιεγέρσεως.

Το ΣΥΔΩ μπορεί να είναι σοβαρότερο και πλέον παρατεταμένο σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Το ΣΥΔΩ συμβαίνει συχνότερα μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας και γίνεται εντονότερο σε περίπου επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Συνήθως το ΣΥΔΩ υφίεται αυτομάτως με την έναρξη της εμμηνορρυσίας.

Εάν εκδηλωθεί σοβαρό ΣΥΔΩ η θεραπεία με γοναδοτροφίνες, εφόσον συνεχίζεται, θα πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να αρχίσει εξειδικευμένη θεραπεία για ΣΥΔΩ.

Αυτό το σύνδρομο εκδηλώνεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με νόσο πολυκυστικών ωοθηκών.

Πολύδυμες κήσεις

Η πολύδυμη κήση, ιδιαίτερα υψηλής τάξεως, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική, όσο και κατά την περιγενετική περίοδο.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροφίνες εμφανίζεται αυξημένη συχνότητα πολυδύμων κήσεων σε σχέση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυδύμων κήσεων είναι δίδυμες. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των πολυδύμων κήσεων συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της ωοθηκικής απαντήσεως.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ο κίνδυνος πολυδύμων κήσεων συσχετίζεται κυρίως με τον αριθμό των μεταφερομένων εμβρύων, την ποιότητά τους και την ηλικία της ασθενούς.

Η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας, για τον πιθανό κίνδυνο πολυδύμων κήσεων.

Απώλεια της κήσεως

Η συχνότητα απώλειας της κήσεως εξαιτίας αποβολών και αυτομάτων εκτρώσεων είναι υψηλότερη

σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση της ωοθυλακικής αναπτύξεως για μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, από ότι στο φυσιολογικό πληθυσμό.

Εξωμήτρια κύηση

Γυναίκες με ιστορικό νόσου των σαλπίνγων κινδυνεύουν να εμφανίσουν εξωμήτρια κύηση, είτε η εγκυμοσύνη επιτευχθεί μετά από αυτόματη σύλληψη είτε μετά από θεραπεία γονιμότητας. Έχει αναφερθεί ότι ο επιπολασμός της εκτόπου κύησης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι 2 έως 5% εν συγκρίσει με το 1 έως 1,5% του γενικού πληθυσμού.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί νεοπλασίες των ωοθηκών και άλλες νεοπλασίες του υπολοίπου αναπαραγωγικού συστήματος, τόσο καλοήθεις όσο και κακοήθεις, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί εάν η θεραπεία με γοναδοτροφίνες αυξάνει τον αρχικό κίνδυνο των όγκων αυτών στις υπογόνιμες γυναίκες.

Συγγενείς δυσμορφίες

Ο επιπολασμός των συγγενών δυσμορφιών μετά από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ότι στη φυσιολογική σύλληψη. Θεωρείται ότι αυτό οφείλεται σε διαφορές των γονεϊκών χαρακτηριστικών (π.χ. ηλικία της μητέρας, χαρακτηριστικά του σπέρματος) και στις πολύδυμες κύσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Γυναίκες με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, σοβαρή παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος >30 kg/m²) ή θρομβοφιλία, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικού ή αρτηριακού θρομβοεμβολικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με γοναδοτροφίνες. Σε αυτές τις γυναίκες, τα οφέλη της χορηγήσεως γοναδοτροφινών, θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί, ότι και η κύηση, αφ' εαυτής, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του MENOPUR με άλλα φάρμακα σε ανθρώπους.

Παρότι δεν υπάρχει ελεγχόμενη κλινική εμπειρία, αναμένεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση του MENOPUR με κιτρική κλομιφαίνη, πιθανόν να ενδυναμώσει την ωοθηκική ανταπόκριση. Όταν χρησιμοποιείται GnRH αγωνιστής για την απευαισθητοποίηση της υποφύσεως, πιθανόν να απαιτηθεί υψηλότερη δόση MENOPUR μέχρις ότου επιτευχθεί ικανοποιητική ωοθυλακική ανταπόκριση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το MENOPUR αντενδείκνυται σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (βλ. λήμμα 4.3).

Έως σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις για κίνδυνο τερατογένεσης από την κλινική χρήση γοναδοτροφινών για πρόκληση ωοθυλακικής υπερδιέγερσης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από περιπτώσεις έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τερατογενετικές επιδράσεις (βλ.λήμμα 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εντούτοις είναι απίθανο το MENOPUR να επηρεάσει την ικανότητα της ασθενούς να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι σοβαρότερες και συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με MENOPUR στη διάρκεια των κλινικών μελετών είναι σύνδρομο υπερδιεγέρσεως των ωοθηκών (ΣΥΔΩ), κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, φλεγμονή και πόνος στην περιοχή της ένεσεως, με συχνότητα εμφάνισης έως και 10%. Ο κατωτέρω πίνακας εμφανίζει τις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MENOPUR κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, ανάλογα με το οργανικό σύστημα και τη συχνότητα.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνές (>1/100 και < 1/10)	Όχι συχνές (>1/1000 και < 1/100)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, διόγκωση κοιλίας	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντίδραση της θέσης ένεσης Άλγος της θέσης ένεσης	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος	ΣΥΔΩ, άλγος πυέλου	
Αγγειακές διαταραχές		Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Γαστρεντερικά συμπτώματα σχετιζόμενα με ΣΥΔΩ, όπως κοιλιακή διόγκωση και δυσφορία, ναυτία, έμετος και διάρροια αναφέρθηκαν με τη χρήση του MENOPUR σε κλινικές μελέτες. Ως σπάνιες επιπλοκές του ΣΥΔΩ μπορεί να σημειωθούν φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια και συστροφή των ωοθηκών.

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων, τοπικών ή γενικευμένων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί έπειτα από ένεση MENOPUR.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι επιπτώσεις της υπερβάσεως της δοσολογίας είναι άγνωστες, εντούτοις ενδέχεται να εμφανισθεί σύνδρομο υπερδιεγέρσεως των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Γοναδοτροφίνες
Κωδικός ATC: G03G A02

Το MENOPUR παράγεται από ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροφίνη (hCG), μία ορμόνη που φυσιολογικά ανευρίσκεται στα ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών, υπάρχει στο MENOPUR και συμβάλλει στη συνολική δράση της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH).

Η μενοτροφίνη, η οποία χαρακτηρίζεται από δράση και FSH και LH, επάγει την ωρίμανση και την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την παραγωγή στεροειδών από τις γονάδες σε γυναίκες που δεν έχουν πρωτοπαθή ωοθηκική ανεπάρκεια. Η FSH είναι το πρωτογενές αίτιο της ωρίμανσης των ωοθυλακίων και της αύξησής τους κατά την πρόιμη ωοθυλακιογένεση, ενώ η LH είναι σημαντική για την ωοθηκική στεροειδογένεση και εμπλέκεται στη φυσιολογική διαδικασία που οδηγεί στην ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού προ-ωορρηκτικού ωοθυλακίου. Το ερέθισμα για την ωοθυλακική ανάπτυξη μπορεί να δοθεί από την FSH ακόμα και επί πλήρους απουσίας LH, αλλά τα ωοθυλάκια που παράγονται

αναπτύσσονται ανώμαλα και συνδέονται με χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης και αδυναμία να ωχρινοποιηθούν μετά από ένα φυσιολογικό ωοθυλακιορρηκτικό ερέθισμα.

Σε συμφωνία με τη δράση της LH η οποία ενισχύει τη στεροειδογένεση, τα επίπεδα οιστραδιόλης που σχετίζονται με τη θεραπεία με MENOPUR είναι υψηλότερα απ' ό,τι με τα σκευάσματα ανασυνδυασμένης FSH σε κατεσταλμένους κύκλους IVF/ICSI στους οποίους έχει προηγηθεί καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας. Αυτή η παράμετρος θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν η παρακολούθηση της ασθενούς γίνεται βάσει των επιπέδων οιστραδιόλης. Η διαφορά των επιπέδων οιστραδιόλης δεν ανευρίσκεται όταν χρησιμοποιούνται πρωτόκολλα προκλήσεως ωοθυλακιορρηξίας χαμηλών δόσεων σε ανωοθυλακιορρηκτικές ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της FSH στο MENOPUR έχουν τεκμηριωθεί. Μετά από επτάήμερη επαναλαμβανόμενη χορήγηση 150 IU MENOPUR σε υγιείς εθελόντριες στις οποίες έχει προηγηθεί καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας, η μέγιστη συγκέντρωση FSH στο πλάσμα (διορθωμένη ως προς τη βασική τιμή) ήταν $8,9 \pm 3,5$ IU/L και $8,5 \pm 3,2$ IU/L για την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγηση αντιστοίχως. Μέγιστες συγκεντρώσεις FSH σημειώθηκαν εντός 7ώρου και για τις δύο οδούς χορηγήσεως. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση, η απομάκρυνση της FSH λάμβανε χώρα με μέσο χρόνο ημιζωής 30 ± 11 ώρες και 27 ± 9 ώρες για την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγηση αντιστοίχως. Παρότι οι καμπύλες μόνο της συγκεντρώσεως της LH σε σχέση με το χρόνο, δείχνουν αύξηση της συγκεντρώσεως της LH μετά από χορήγηση MENOPUR, τα διαθέσιμα στοιχεία ήταν πολύ σποραδικά για να αποτελέσουν στοιχεία φαρμακοκινητικής ανάλυσης.

Η μενοτροφίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς.

Η φαρμακοκινητική του MENOPUR, σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεδομένης της εκτεταμένης κλινικής εμπειρίας με τη μενοτροφίνη, διεξήχθησαν περιορισμένες προκλινικές δοκιμές ασφάλειας με το MENOPUR.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Λακτόζη μονοϋδρική, πολυσορβικό 20, διβασικό επταένυδρο φωσφορικό νάτριο (για ρύθμιση του pH), Φωσφορικό Οξύ (πυκνό) (για ρύθμιση του pH).

Διαλύτης

Μετακρεσόλη, Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

6.3 Διάρκεια ζωής

Κόνις: 3 χρόνια

Διαλύτης: 3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί το πολύ έως 28 ημέρες σε θερμοκρασία όχι

μεγαλύτερη από 25 C. Μην το καταψύχετε.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 C-8 C). Μην το καταψύχετε. Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

MENOPUR 600 IU:

Κόνις: Φιαλίδιο των 2 mL από άχρωμη ύαλο (Τύπου I), με ελαστικό πώμα (από αλοβουτύλιο) και κάλυμμα.

Διαλύτης: Προγεμισμένη σύριγγα του 1 mL από ύαλο (Τύπου I) με ελαστικό πώμα (από ελαστομερές) στην κορυφή και έμβολο με ελαστικό πώμα (από αλοβουτύλιο)

Το προϊόν διατίθεται σε συσκευασία με 1 φιαλίδιο κόνεως, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη ανασύστασης, 1 βελόνα ανασύστασης, 9 αλκοολούχα μαντηλάκια και 9 σύριγγες χορήγησης μίας χρήσεως, βαθμονομημένες σε μονάδες FSH/LH με εκ των προτέρων προσαρμοσμένες βελόνες.

MENOPUR 1200 IU:

Κόνις: Φιαλίδιο των 2 mL από άχρωμη ύαλο (Τύπου I), με ελαστικό πώμα (από αλοβουτύλιο) και κάλυμμα.

Διαλύτης: Προγεμισμένη σύριγγα του 1 mL από ύαλο (Τύπου I) με ελαστικό πώμα (από ελαστομερές) στην κορυφή και έμβολο με ελαστικό πώμα (από αλοβουτύλιο).

Το προϊόν διατίθεται σε συσκευασία με 1 φιαλίδιο κόνεως, 2 προγεμισμένες σύριγγες με διαλύτη ανασύστασης, 1 βελόνα ανασύστασης, 18 αλκοολούχα μαντηλάκια και 18 σύριγγες χορήγησης μίας χρήσεως, βαθμονομημένες σε μονάδες FSH/LH με εκ των προτέρων προσαρμοσμένες βελόνες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση της κόνεως πρέπει να γίνεται με το διαλύτη που παρέχεται στη συσκευασία.

Εφαρμόστε τη βελόνα ανασυστάσεως στην προγεμισμένη σύριγγα. Ενέσατε ολόκληρο τον περιεχόμενο διαλύτη στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνη. Το MENOPUR 600 IU πρέπει να ανασυσταθεί πριν τη χρήση χρησιμοποιώντας μία προγεμισμένη σύριγγα διαλύτη. Το MENOPUR 1200 IU πρέπει να ανασυσταθεί πριν τη χρήση χρησιμοποιώντας δύο προγεμισμένες σύριγγες διαλύτη. Η κόνη πρέπει να διαλυθεί γρήγορα και να γίνει διαυγές διάλυμα. Εάν όχι, τοποθετήστε το φιαλίδιο μεταξύ των παλαμών σας και μετακινήστε το κυλινδρικά εμπρός-πίσω («ρολάρετε») απαλά έως ότου το διάλυμα γίνει διαυγές. Η έντονη ανάδευση πρέπει να αποφεύγεται.

Οι σύριγγες χορήγησης είναι βαθμονομημένες σε μονάδες FSH/LH από 37,5-600 IU και παρέχονται με βελόνες στη συσκευασία του MENOPUR πολλαπλών δόσεων.

Αναρροφήσατε το ανασυσταθέν διάλυμα από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα χορήγησης για ένεση σύμφωνα με τη δόση που συνταγογραφήθηκε. Κάθε ml του ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 600 IU FSH και LH.

Το ανασυσταθέν διάλυμα που προκύπτει από κάθε φιαλίδιο MENOPUR 600 IU ή 1200 IU θα πρέπει να χρησιμοποιείται για έναν μόνο ασθενή.

Αναρροφέστε την ακριβή δόση ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο στη σύριγγα για ένεση και χορηγήστε τη δόση αμέσως.

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους

ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

FERRING ΕΛΛΑΣ ΑΕ

Γκούζη 3

151 25 Μαρούσι

Τηλ.: 210 68 43 449

Fax : 210 68 44 721

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ