

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MENOPUR 1200 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Menopur 1200 IU: Yksi pullo injektiokuiva-ainetta sisältää: HP Menotropiinia ('Highly Purified' eli 'pitkälle puhdistettu' ihmisen menopausaalinen gonadotropiini, HMG), vastaten 1200 IU:ta follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH) ja 1200 IU:ta luteinisoivaa hormonia (LH). Käyttöönvalmistuksen jälkeen 1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 600 IU pitkälle puhdistettua menotropiinia.

Menopur sisältää ihmisen koriongonadotropiinia (hCG), postmenopausaalisessa virtsassa luonnollisesti esiintyvää hormonia, joka osaltaan vaikuttaa LH-aktiivisuuteen.

Menopur-valmisteen vaikuttava aine saadaan postmenopausaalisten naisten virtsasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aineen ulkonäkö: Valkoinen tai kellanvalkoinen kylmäkuivattu kakku.

Liuottimen ulkonäkö: Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Menopur on tarkoitettu lapsettomuuden hoitoon seuraavissa kliinisissä tilanteissa:

Anovulaatio (myös munasarjojen monirakkulatauti, PCOD) tapauksissa, joissa ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoitoon.

Hallittu munasarjojen hyperstimulaatio useiden follikkelien kypsyttämiseksi samanaikaisesti avusteisten lisääntymismenetelmien (ART) yhteydessä [esim. koeputkihedelmöitys/alkionsiirto (IVF/ET), sukusolujen siirto munanjohtimeen (GIFT) sekä siittöön injisointi sytoplasmaan (ICSI)].

4.2 Annostus ja antotapa

Menopur-hoito tulee aloittaa hedelmättömyysongelmiin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Eksogeenisten gonadotropiinien aikaansaamassa munasarjavasteessa on nähtävissä suuria yksilöidenvälisiä vaihteluja. Siksi yhtenäisiä annosteluohjeita ei voida antaa, vaan annostus tulee sovittaa yksilöllisesti munasarjavasteen mukaan.

Menopur voidaan antaa joko yksinään tai yhdessä GnRH-agonistin tai -antagonistin kanssa.

Annostusta ja hoidon kestoa koskevat suositukset voivat muuttua hoito-ohjelmasta riippuen.

Anovulatoriset potilaat (myös munasarjojen monirakkulatauti)

Menopur-hoidon tavoitteena on saada kehittymään yksi kypsä Graafin follikkeli, josta oosyytti vapautuu ihmisen istukagonadotropiinin (hCG) annon jälkeen.

Menopur-hoito tulee aloittaa kuukautiskierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana. Alkuannokseksi suositetaan 75–150 IU Menopuria vuorokaudessa vähintään 7 päivän ajan. Kliinisen seurannan (sisältäen munasarjojen ultraäänitutkimuksen yksinään tai yhdistettynä seerumin estradiolin määrittäisiin) perusteella tulee annostelu sovittaa yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan. Annosta ei saa muuttaa useammin kuin 7 päivän välein. Suositettu annoksen lisäys on 37,5 IU kerralla, eikä se saa ylittää 75 IU. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla suurempi kuin 225 IU. Jos tyydyttävää hoitovastetta ei saada 4 viikon hoidon jälkeen, sykli on keskeytettävä ja potilaalle suositellaan hoitoa suuremmalla aloitusannoksella kuin keskeytetyllä syklillä.

Kun optimaalinen vaste on saatu, potilaalle annetaan kertainjektiona hCG:ta 5 000–10 000 IU vuorokauden kuluttua viimeisestä Menopur-injektiosta. Yhdyntää suositellaan hCG:n antopäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä kohdunsisäinen keinohedelmöitys (IUI). Jos potilaan vaste Menopur-hoitoon on liian voimakas, hoito tulee lopettaa eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4) ja potilaan tulee käyttää ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää tai pidättäytyä yhdynnästä seuraavaan kuukautisvuotoon saakka.

Hallittu munasarjojen hyperstimulaatio useiden follikkelien kypsyttämiseksi samanaikaisesti avusteisten lisääntymismenetelmien (ART) yhteydessä

Hoito-ohjelmassa, jossa käytetään GnRH-agonistivälitteistä vaimennussäätelyä (ns. downregulation), Menopur-hoito tulee aloittaa noin 2 viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen. GnRH-antagonistivälitteistä vaimennussäätelyä käytettäessä Menopur-hoito tulee aloittaa kuukautiskierron 2. tai 3. päivänä. Menopurin aloitusannokseksi suositellaan 150–225 IU/vrk vähintään ensimmäisten viiden hoitopäivän ajan. Kliinisen seurannan (munasarjojen ultraäänitutkimus yksinään tai yhdistettynä seerumin estradiolin määrittäisiin) perusteella tulee annostelu tämän jälkeen sovittaa yksilöllisesti vasteen mukaan, enintään 150 IU:n muutoksin kerralla. Enimmäisvuorokausiannos on 450 IU. Useimmissa tapauksissa hoidon jatkamista 20 päivää kauemmin ei suositella.

Kun toivottu määrä follikkeleita on kehittynyt riittävästi, annetaan kertainjektiona korkeintaan 10000 IU hCG:tä follikkelien lopullisen kypsymisvaiheen indusoimiseksi ennen munasolujen keräämistä. Potilaita tulee seurata vähintään 2 viikon ajan hCG:n annon jälkeen. Jos vaste Menopur-hoidolle on liian voimakas, hoito tulee keskeyttää eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4) ja potilaan tulee käyttää ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää tai pidättäytyä yhdynnästä seuraavaan kuukautisvuotoon saakka.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut potilaita, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Lapset

Menopur-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla.

Antotapa

Menopur annetaan injektiona ihon alle (s.c.) sen jälkeen kun se on käyttöönvalmistettu mukana toimitettavalla liuottimella. Injektiokuiva-aineen käyttöönvalmistus tulee tehdä ennen käyttöä. Käyttöönvalmistettu liuos on tarkoitettu useampiin injektioihin ja sitä voidaan käyttää 28 päivän ajan.

Yleistä

Älä ravista liuosta. Älä käytä liuosta, jos siinä on hiukkasia tai se ei ole kirkas.

4.3 Vasta-aiheet

Menopur on vasta-aiheinen naisille seuraavissa tilanteissa:

- Aivolisäkkeen tai hypotalamuksen kasvain
- Munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä
- Raskaus ja imetys
- Tunteuttomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1)
- Munasarjakystat tai suurentuneet munasarjat silloin, kun syynä ei ole munasarjojen monirakkulatauti

Menopuria ei tule käyttää seuraavissa tilanteissa, koska riittävä hoitovastetta ei ole odotettavissa:

- Primaari munasarjojen toimintahäiriö
- Sukuelinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- Kohdun myoomat/lihaskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Menopur on voimakas gonadotropiinivalmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lievistä vaikeisiin vaihtelevia haittavaikutuksia, ja sitä voivat käyttää ainoastaan sellaiset lääkärit, jotka ovat hyvin perehtyneet hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista sekä lääkäriltä että avustavalta hoitohenkilökunnalta. Se vaatii munasarjavasteen säännöllistä seurantaa joko pelkästään ultraäänitutkimuksella tai mieluiten yhdessä seerumin estradiolipitoisuusmäärityksen kanssa.

Vaste menotropiinihoidolle vaihtelee potilaiden välillä huomattavasti ja voi joidenkin potilaiden kohdalla olla huono. Hoidossa tulee käyttää hoitotavoitteeseen nähden pienintä tehokasta annosta.

Ensimmäinen Menopur-injektio tulee antaa lääkärin valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista tulee selvittää parin lapsettomuuden syy ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat tulee tutkia erityisesti hypotyreoosin, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan, hyperprolaktinemian sekä aivolisäkkeen tai hypotalamuksen kasvaimen suhteen, ja antaa tarvittaessa asianmukaista erityishoitoa.

Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio, riippumatta siitä liittykö se anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon vai avusteisiin lisääntymismenetelmiin, saattaa johtaa potilaan munasarjojen suurenemiseen tai hyperstimulaation kehittymiseen. Menopurin annostus- ja anto-ohjeiden noudattaminen sekä hoidon huolellinen seuranta minimoivat näiden tapausten esiintymisen. Follikkelien kehittymisen ja kypsytymisen seurannan tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten ja mahdollisten testien tulkinnasta.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

OHSS ja komplisoitumaton munasarjojen suureneminen ovat erillisiä lääketieteellisiä tiloja. OHSS voi ilmetä vaikeusasteeltaan pahenevana. Siihen kuuluu merkittävä munasarjojen suureneminen, seerumin steroidihormonipitoisuuksien suureneminen ja verisuonten lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteiden kertymiseen vatsakalvon- ja keuhkopussinonteloon sekä harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipua, vatsan turpoamista, merkittävää munasarjojen suurenemista, painonnousua, hengenahdistusta, vähävirtaisuutta sekä ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Lääkärintarkastuksen yhteydessä sekä asianmukaisten tutkimusten ja laboratorioarvojen perusteella voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttihäiriö, askites, hemoperitoneum, nesteen kertyminen keuhkopussiin tai rintaonteloon, akuutti hengitysvaikeus sekä tromboembolisia komplikaatioita.

Munasarjojen liian voimakas vaste gonadotropiinihoidolle johtaa harvoin OHSS:ään, jos potilaalle ei anneta hCG:tä ovulaation indusoimiseksi. Siksi hyperstimulaatiotapauksissa on järkevää olla antamatta hCG:tä ja neuvoa paria pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää vähintään neljän vuorokauden ajan. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnin tai useamman vuorokauden kuluessa) vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi, ja siksi potilaita tulee seurata vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Menopurin annostus- ja anto-ohjeiden noudattaminen sekä hoidon huolellinen seuranta minimoivat munasarjojen hyperstimulaation ja monisikiöraskauden esiintymisen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ART) kaikkien follikkelien aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa vähentää hyperstimulaation esiintymistä.

OHSS voi olla vaikeampi ja pitkäkestoisempi, jos potilas tulee raskaaksi. Useimmiten OHSS ilmenee hormonihoidon lopettamisen jälkeen ja on pahimmillaan noin 7-10 päivän kuluttua hoidosta. Yleensä OHSS menee ohi itsestään kuukautisten alkamisen myötä.

Vaikean OHSS:n ilmetessä tulee gonadotropiinihoito keskeyttää jos se on yhä meneillään, ja ohjata potilas sairaalahoitoon ja antaa erityistä hoitoa OHSS:ään.

Tätä oireyhtymää esiintyy useammin potilailla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti.

Monisikiöraskaus

Monisikiöraskaus, erityisesti hyvin monen sikiön raskaus, lisää äidin ja vastasyntyneen kannalta ei-toivotun lopputuloksen riskiä.

Potilailla, joille tehdään ovulaation induktio gonadotropiinin avulla, monisikiöraskauksien riski on suurempi kuin luonnollisen raskaaksi tulon kohdalla. Suurimmassa osassa monisikiöraskauksia sikiöitä on kaksi. Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan huolellista munasarjavasteen seurantaa.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ART) monisikiöraskauden riski on ensisijaisesti suhteessa siirrettyjen alkuiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaalle tulee kertoa mahdollisesta monisikiöraskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Keskenmenon aiheuttaman raskauden keskeytymisen esiintyvyys on suurempi kuin normaaliväestöllä silloin, kun follikkelien kasvua stimuloidaan avusteisia lisääntymismenetelmiä varten.

Kohdunulkoinen raskaus

Naisilla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on olemassa kohdunulkoisen raskauden riski riippumatta siitä, onko raskaus alkanut luonnollisella hedelmöitymisellä vai hedelmällisyshoidoilla. Kohdunulkoisten raskauksien yleisyydeksi koeputkihedelmöityksen jälkeen on ilmoitettu 2-5 %, kun se normaaliväestössä on 1-1,5 %.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia, sekä hyvän- että pahanlaatuisia, on ilmoitettu esiintyneen naisilla, jotka ovat saaneet lapsettomuuden hoitoon useita lääkityksiä. Tähän mennessä ei ole osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömällä naisilla vai ei.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siittiöiden ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Naisilla, joilla on tromboembolisten tapahtumien yleisiä riskitekijöitä, esim. että niitä on esiintynyt itsellä tai suvussa, vaikea lihavuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) tai trombofili, laskimoiden tai valtimoiden tromboembolisten tapahtumien riski voi lisääntyä gonadotropiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyöty täytyy punnita riskejä vastaan. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään lisää verisuonitukoksien riskiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisellä ei ole tehty tutkimuksia Menopur-valmisteen yhteisvaikutuksista.

Kontrolloitua kliinistä kokemusta ei ole, mutta Menopurin ja klomifeenisitraatin samanaikaisen käytön voidaan olettaa voimistavan follikkelivastetta. Käytettäessä GnRH-agonistia aivolisäkkeen desensitisaation aikaansaamiseksi voidaan riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvita suurempaa Menopur-annosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Menopur on tarkoitettu lapsettomuuden hoitoon (ks. kohta 4.1).

Raskaus

Menopur on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Tutkimustietoa raskaudenaikaisesta menotropiinin käytöstä ei ole tai se on rajallista. Eläintutkimuksia ei ole tehty Menopur-valmisteen vaikutusten arvioimiseksi raskauden aikana (ks. kohta 5.3).

Imetys

Menopur on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta on epätodennäköistä, että Menopur vaikuttaisi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavimmat ja yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa Menopur-hoidon yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset (esiintymistiheys 5 %) ovat OHSS, vatsakipu, vatsan turpoaminen, päänsärky ja pistoskohdan kipu.

Alla olevassa taulukossa on esitetty elinjärjestelmittäin esiintyvyyden perusteella tärkeimmät kliinisissä tutkimuksissa Menopur-valmisteella raportoidut haittavaikutukset. Lisäksi on mainittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tiedetä.

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10000$, < 1/1000)	Ei tiedossa
Silmät				Näköhäiriöt ^a
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, vatsan turvotus, pahoinvointi, ylävatsan turpoaminen	Oksentelu, vatsavaivat, ripuli		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Pistoskohdan reaktiot ^b	Väsytys		Kuumeilu, huonovointisuus
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet ^c
Tutkimukset				Painonnousu
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihaskipu ja luustokipu ^d
Hermosto	Päänsärky	Huimaus		
Sukupuolielimet ja rinnat	Munasarjojen hyperstimulaatio (OHSS) ^e , lantiokipu ^f	Munasarjakysta, rintoihin liittyvät vaivat ^g		Munasarjakiertymä ^e
Iho ja ihonalainen kudos			Akne, ihottuma	Kutina, urtikaria
Verisuonisto		Kuumat aallot		Tromboembolia ^e

^a Yksittäisiä näköhäiriöitä, kuten tilapäistä amauroosia, diplopiata, mydriasiaa, pälviookeutta (skotooma), fotopsiaa, lasiaisen ”liikkuvia roskia”, näön hämärtymistä ja heikkenemistä, on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

^b Yleisimmin raportoitu pistoskohdan reaktio oli pistoskohdan kipu.

^c Paikallisia tai yleistyneitä allergisia reaktioita, mm. anafylaktisia reaktioita, sekä niihin liittyviä oireita on raportoitu harvoin.

^d Lihaskipu/luustokipuun sisältyy artralgia, selkäkipu, niskakipu ja raajojen kipu.

^e Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään (OHSS) liittyviä mahasuolikanavan oireita kuten vatsan turpoamista ja vatsavaivoja, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia on raportoitu Menopur-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Vaikeissa OHSS-tapauksissa askitesta ja nesteen kertymistä lantion alueelle, keuhkopussin nestekertymää, hengenahdistusta, oliguriaa, tromboembolisia tapahtumia ja munasarjakiertymää on raportoitu harvinaisina komplikaatioina..

^f Lantiokipu sisältää munasarjakivun ja kohdun sivuelinten (a. uteri) kivun.

^g Rintoihin liittyvät vaivat sisältävät rintojen kivun ja arkuuden sekä epämiellyttävän tunteen, nännien kivun ja rintojen turvotuksen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä on todennäköinen yliannostuksen seuraus (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gonadotropiinit

ATC-koodi: G03GA02

Menopur on valmistettu postmenopausaalisten naisten virtsasta.

Menopur sisältää ihmisen koriongonadotropiinia (hCG), postmenopausaalisessa virtsassa luonnollisesti esiintyvää hormonia, joka osaltaan vaikuttaa LH-aktiivisuuteen.

Menotropiini, jolla on sekä FSH- että LH-aktiivisuutta, indusoi munasarjojen follikkelien kasvua ja kehitystä sekä sukurauhasten steroidituotantoa naisilla, joilla ei ole primaaria munasarjojen toimintahäiriötä. FSH on välttämätön follikkelien kehityksen käynnistämisen ja kasvun kannalta, kun LH taas on tärkeä munasarjojen steroidituotannolle ja osallistuu fysiologisiin tapahtumiin, jotka johtavat kelpollisen preovulatorisen follikkelin kehitykseen. FSH voi stimuloida follikkelien kasvua myös ilman LH:ta, mutta nämä follikkelit eivät kehity normaalisti ja niihin liittyvät matalat estradiolitasot ja kyvyttömyys luteinisoitumiseen, kuten normaalin munasarjastimulaation yhteydessä.

Koska LH-aktiivisuus voimistaa steroidituotantoa, estradiolipitoisuus Menopur-hoidon yhteydessä vaimennussäädelyissä (downregulated) IVF/ICSI-sykleissä on suurempi kuin rekombinantti-FSH-valmisteita käytettäessä. Tämä tulee huomioida arvioitaessa hoitovastetta estradiolipitoisuuksien perusteella. Eroja estradiolin pitoisuuksissa ei todettu käytettäessä pieni-annoksista ovulaation induktiohoito-ohjelmaa anovulatorisilla potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Menopurin FSH:n farmakokineettinen profiili on selvitetty. Vaimennussäädelyillä (downregulated) terveillä naispuolisilla koehenkilöillä seitsemän päivän toistuvan annostelun jälkeen käytettäessä Menopur-valmistetta annostasolla 150 IU FSH:n maksimipitoisuudet plasmassa (lähtöarvon mukaan korjattu) (keskiarvo \pm SD) olivat ihon alle annon jälkeen $8,9 \pm 3,5$ IU/l ja lihakseen annon jälkeen $8,5 \pm 3,2$ IU/l. FSH-pitoisuus saavutti huippunsa 7 tunnin kuluessa kumpaakin antoreittiä käytettäessä. Toistuvan annostelun jälkeen FSH:n eliminaation puoliintumisaika (keskiarvo \pm SD) ihon alle annon jälkeen oli 30 ± 11 tuntia ja lihakseen annon jälkeen 27 ± 9 tuntia. Yksittäistapauksissa Menopurin antamisen jälkeen on havaittu LH-pitoisuuden suurenemista AUC-arvon perusteella, mutta tietoa ei ollut riittävästi farmakokineettisiä analyysejä varten.

Menotropiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta.

Menopurin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimustiedot eivät osoittaneet sellaista erityistä ihmiselle koituvaa riskiä, joka ei ole tiedossa laajan kliinisen kokemuksen perusteella. Lisääntymiseen liittyviä toksisuustutkimuksia ei ole tehty Menopur-valmisteen vaikutusten arvioimiseksi raskauden aikana tai synnytyksen jälkeen, koska Menopur-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi näiden jaksojen aikana. Menopur koostuu luonnollisista hormoneista, joten sen ei oleteta olevan genotoksista. Karsinogeenisyystutkimuksia ei ole tehty, koska käyttö on tarkoitettu lyhytaikaiseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Laktoosimonohydraatti

Polysorbaatti 20

Dinatriumfosfaattiheptahydraatti (pH:n säätöön)

Fosforihappo (pH:n säätöön)

Liutin:

Metakresoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Injektiokuiva-aine: 3 vuotta

Liutin: 3 vuotta

Käyttöönvalmistuksen jälkeen liuosta voidaan säilyttää enintään 28 päivää alle 25°C. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C -8°C). Ei saa jäätyä.

Käyttöönvalmistetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyytit ja pakkauskoost

MENOPUR 1200 IU:

Injektiokuiva-aine: 2 ml väritön, lasinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on kumisuljin (halobutyylili) ja suojakansi.

Liutin: 1 ml esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jonka kärjessä kuminen suojakorkki (elastomeeri) ja männässä kumitiiviste (halobutyylili).

Pakkauksen sisältö: 1 injektiopullo kuiva-ainetta, 2 esitäytettyä liuotinruiskua, 1 neula käyttöönvalmistusta varten, 18 kertakäyttöistä neulallista injektioruiskua, joissa merkittynä FSH/LH-yksiköt annostelua varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Menopur injektiokuiva-aine tehdään käyttövalmiiksi ainoastaan mukana toimitettavalla liuottimella.

Kiinnitä käyttöönvalmistusneula esitäytettyyn liuotinruiskuun. Ruiskuta koko liuotinmäärä injektiopullon kuiva-aineeseen. Menopur 1200 IU liuotetaan kahden esitäytetyn liuotinruiskun sisältöön. Kuiva-aineen tulee liueta

nopeasti. Jos liuos on samea, pulloa pyöritellään varovasti käsien välissä, kunnes liuos on kirkas ja väritön. Älä ravista.

Pakkauksen kerta-käyttöiset neulalliset injektioruiskut on varustettu FSH/LH-yksikköjen mukaisella asteikolla 37,5–600 IU.

Vedä käyttöönvalmistettua liuosta injektioapullostani injektioruiskuun sen verran kuin lääkäri on määrännyt ja injisoi annos välittömästi. 1 ml käyttövalmistusta liuosta sisältää 600 IU FSH:ta ja LH:ta.

Jokainen käyttöönvalmistettu Menopur 1200 IU injektiopullo on tarkoitettu yhden potilaan henkilökohtaiseen käyttöön.

Älä käytä liuosta, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole kirkas.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27129

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.9.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.5.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Menopur 1200 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Menopur 1200 IU: Varje injektionsflaska med pulver innehåller HP Menotropin ('Highly Purified' d v s högrenat humant menopausalt gonadotropin, HMG) motsvarande follikelstimulerande hormonaktivitet FSH 1200 IE och luteiniserande hormonaktivitet LH 1200 IE. Efter beredning innehåller 1 ml av den färdigberedda lösningen 600 IE högrenat menotropin.

Humant koriongonadotropin (hCG), ett naturligt förekommande hormon i postmenopausal urin, finns i Menopur och bidrar till den totala luteiniserande hormonaktiviteten.

Det aktiva innehållsämnet i Menopur erhålls ur urin från postmenopausala kvinnor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Pulvrets utseende: vit till benvit frystorkad kaka.
Spädningsvätskans utseende: klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Menopur är avsett för behandling av infertilitet i följande kliniska situationer:

Anovulation (inklusive polycystiskt ovariesyndrom PCOS) hos kvinnor som ej svarat på behandling med klomifencitrat.

Kontrollerad hyperstimulering av ovarierna för att inducera utvecklingen av multipla folliklar inför assisterad befruktning (ART) såsom *in vitro* fertilisering/embryo transfer (IVF/ET), "gamete intra-fallopian transfer" (GIFT) samt intra-cytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Menopur bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsproblem.

Dosering

Det finns stora interindividuella variationer i ovariernas respons på exogena gonadotropiner. Det är därför omöjligt att ange en enhetlig doseringsplan. Dosering bör, således, anpassas till individen beroende på ovariernas respons.

Menopur kan administreras som monoterapi eller i kombination med ett gonadotropin-frisättande hormon (GnRH), agonist eller antagonist. Rekommendationer för dosering och behandlingsperiod kan variera beroende på det aktuella behandlingsprotokollet.

Anovulatoriska kvinnor (inklusive PCOS)

Syftet med Menopurbehandling är utveckling av en mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av humant koriongonadotropin (hCG).

Behandling med Menopur bör påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln. Den rekommenderade initialdosen av Menopur är 75–150 IE dagligen under åtminstone de 7 första behandlingsdagarna. Baserat på klinisk övervakning (ultraljudsundersökning enbart eller i kombination med östradiolbestämning i serum) ska dosen individuellt anpassas efter den enskilda patientens svar. Dosjusteringar bör inte göras oftare än var 7:e dag. Den rekommenderade dosökningen är 37,5 IE per dosjustering och bör inte överstiga 75 IE. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 225 IE. Om patienten inte svarar adekvat efter 4 veckors behandling, ska cykeln överges och behandlingen påbörjas igen med en högre initialdos än i den övergivna cykeln.

Då optimalt svar erhållits, ges en injektion på 5000 IE till 10 000 IE hCG dagen efter den sista Menopurinjektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras. Om det ovariella svaret på Menopur är för kraftigt ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4) och patienten bör avstå från samlag alternativt använda icke hormonellt preventivmedel (t ex kondom) fram tills nästa menstruation har startat.

Kvinnor som genomgår kontrollerad ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med assisterad befruktning (ART)

Vid nedreglering i protokoll där GnRH-agonister används, ska behandling med Menopur startas ungefär två veckor efter det att agonistbehandlingen påbörjats. I protokoll där nedreglering med GnRH-antagonist används ska behandling med Menopur starta på dag 2 eller 3 i menstruationscykeln. Den rekommenderade initialdosen av Menopur är 150–225 IE dagligen under åtminstone de 5 första behandlingsdagarna. Baserat på klinisk övervakning (ultraljudsundersökning enbart eller i kombination med östradiolbestämning i serum) ska dosen individuellt anpassas efter den enskilda patientens ovariella respons och ska inte höjas med mer än 150 IE per dosjustering. Maximal daglig dos bör ej vara högre än 450 IE och i de flesta fall är behandling under mer än 20 dagar ej att rekommendera.

När ett önskat antal folliklar har nått lämplig storlek ska en injektion, doserat upp till 10 000 IE hCG, administreras för att inducera follikelmognad inför follikelaspiration (äggplockning). Patienten måste följas noga under åtminstone två veckor efter hCG-injektionen. Om det ovariella svaret på Menopur är för kraftigt ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4) och patienten bör avstå från samlag eller använda icke-hormonellt preventivmedel (t ex kondom) fram tills nästa menstruation har startat.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Kvinnor med nedsatt njur- och leverfunktion har inte inkluderats i de kliniska studierna. (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Menopur för en pediatrisk population.

Administreringssätt

Menopur är avsett för subkutan (s.c.) administrering efter beredning i medföljande spädningsvätska. Pulvret bör beredas i omedelbar anslutning till användningen. Den färdigberedda lösningen är avsedd för upprepade injektioner och kan användas upp till 28 dagar.

Allmänt

Skaka inte lösningen. Lösningen ska ej användas om den innehåller partiklar eller om den är oklar.

4.3 Kontraindikationer

Menopur är kontraindicerat för kvinnor med något av följande tillstånd:

- tumörer i hypofysen eller hypotalamus
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer
- graviditet och amning
- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- ovariell förstoring eller cystor som ej beror på polycystiskt ovariesyndrom

I följande situationer är det inte sannolikt att behandlingsresultatet blir gynnsamt och därför bör Menopur inte användas:

- primär ovariell svikt

- missbildningar av könsorganen ej förenliga med graviditet
- myom i livmodern ej förenliga med graviditet

4.4 Varningar och försiktighet

Menopur är en potent gonadotropinprodukt som kan orsaka milda till allvarliga biverkningar och bör endast användas av läkare som är väl förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandlingen är tidskrävande för läkaren och övrig berörd vårdpersonal och fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas respons med hjälp av ultraljud enbart, eller helst i kombination med mätning av östradiolnivåer. Det finns avsevärda interindividuella variationer i svaret på menotropinadministrering där vissa patienter ger ett dåligt svar. Den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet bör användas.

Den första Menopurinjektionen bör ges under medicinsk övervakning.

Innan behandlingen påbörjas, bör en bedömning göras om parets infertilitet är lämpad för behandling och eventuella kontraindikationer mot graviditet bör utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurebarkfunktion, hyperprolaktinemi samt tumörer i hypofys eller hypothalamus, och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om rekommenderad dosering och rekommendationer för administrerings sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För att bedöma folliklarnas utveckling och mognad krävs att läkaren har erfarenhet av att tolka relevanta undersökningar och eventuella tester.

Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

OHSS är ett kliniskt tillstånd skilt från okomplicerad ovariell förstoring. OHSS är ett syndrom med ökande svårighetsgrad. Det kännetecknas av markant ovariell förstoring, höga serumnivåer av sexualsteroider och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i en vätskeansamling i peritoneal-, pleura- och, mera sällan, perikardhålan.

Följande symtom kan observeras i allvarliga fall av OHSS: buksmärta, utspänd buk, uttalad ovariell förstoring, viktökning, dyspné, oliguri och gastrointestinala symtom omfattande illamående, kräkning och diarré. Vid medicinsk bedömning av en läkare, samt adekvata undersökningar och laboratorievärden, kan hypovolemi, hemokoncentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitonium, pleurautgjutning, hydrothorax, andningssvårigheter och tromboemboliska komplikationer påvisas.

Uttalad ovariell respons på gonadotropinbehandling ger sällan upphov till OHSS med mindre än att hCG har administrerats för att inducera ägglossningen. Vid överstimulering är det därför klokt att undvika användning av hCG och råda paret att avhålla sig från samlag eller råda dem att använda en icke-hormonell preventivmetod under åtminstone fyra dygn. OHSS kan snabbt (inom 24 timmar till flera dygn) utvecklas till ett allvarligt kliniskt tillstånd, och patienten bör därför följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Om man följer den rekommenderade doseringen, administreringsregim och behandlingen övervakas noggrant, minimeras risken för ovariell överstimulering och flerbörd (se avsnitten 4.2 och 4.8). Förekomsten av överstimulering i samband med assisterad befruktning kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

OHSS kan bli allvarligare och mer långdraget om patienten blir gravid. Oftast inträder OHSS efter att hormonbehandlingen har avslutats och når maximal svårighetsgrad cirka 7–10 dagar senare. Vanligtvis går OHSS över av sig själv spontant när menstruationen startat.

Om allvarlig OHSS uppträder bör eventuell pågående gonadotropinbehandling avbrytas och patienten läggas in på sjukhus för specifik OHSS-behandling.

Syndromet uppträder i högre frekvens hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom.

Flerbörd

Flerbörd, speciellt mångbörd, medför en ökad risk för ogynnsam utgång både för moder och för foster.

Förekomsten av flerbörd är högre för patienter som genomgår ovulationsinduktion med hjälp av gonadotropiner än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbördena är tvillingar. För att minska risken för flerbörd rekommenderas noggrann övervakning av det ovariella svaret.

Vid assisterad befruktning är risken för flerbörd främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet samt patientens ålder.

Patienten bör informeras om den potentiella risken för flerbörd innan behandlingen påbörjas.

Missfall

Frekvensen av missfall eller spontanabort är högre hos patienter som genomgår follikelstimulering inför assisterad befruktning än i normalpopulationen.

Ektopisk graviditet

Kvinnor med tidigare konstaterad tubarskada löper större risk för ektopisk graviditet oavsett om graviditeten har tillkommit genom naturlig befruktning eller efter fertilitetsbehandling. Prevalensen för ektopisk graviditet efter IVF har rapporterats vara 2–5%, att jämföra med 1–1,5% för hela populationen.

Tumörer i reproduktionsorganen

Tumörer i ovarier och i andra delar av reproduktionssystemet, både benigna och maligna, har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter assisterad befruktning kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t ex moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Venös tromboembolism

Kvinnor med kända riskfaktorer för venös tromboembolism, såsom egen sjukhistoria eller familjär disposition, kraftig övervikt (Body Mass Index > 30 kg/m²) eller trombofili kan ha ökad risk för venös eller arteriell tromboembolism, under eller efter behandling med gonadotropin. Hos dessa kvinnor bör nyttan med gonadotropinbehandling vägas mot riskerna. Det bör emellertid noteras att graviditet i sig självt medför en ökad risk för venös tromboembolism.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Menopur på människa.

Trots avsaknad av klinisk erfarenhet förväntas att samtidig behandling med Menopur och klomifencitrat kan leda till förstärkt ovariell respons. När man använder GnRH-agonist för hypofysdesensibilisering kan en högre dos av Menopur krävas för att uppnå adekvat follikelsvar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Menopur är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

Graviditet

Menopur är kontraindicerat för kvinnor som är gravida (se avsnitt 4.3).

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Menopur i gravida kvinnor. Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekterna av Menopur under graviditet (se avsnitt 5.3).

Amning

Menopur är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Det är dock osannolikt att Menopur påverkar patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De allvarligaste och vanligaste biverkningarna rapporterade under behandling med Menopur i kliniska studier är OHSS, buksmärta, utspänd buk, huvudvärk och smärta kring injektionsstället med en frekvens upp till 5%. Nedanstående tabell visar de viktigaste biverkningarna hos kvinnor behandlade med Menopur i kliniska studier fördelade efter organsystem och frekvens. Vidare är de biverkningar som observerats efter marknadsföring av produkten, nämnd som ingen känd frekvens.

Klassificering av organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens
Ogon				Synrubbingar ^a
Magtarmkanalen	Buksmärta, utspänd buk, illamående, förstörd buk	Kräkning, obehagskänsla i buken, diarré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ^b	Trötthet		Pyrexia, sjukdomskänsla
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner ^c
Undersökningar				Viktökning
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskuloskeletal smärta ^d
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	OHSS ^e , bäckensmärta ^f	Ovarialcysta, bröstbesvär ^g		Aggstockstorsion ^e
Hud och subkutan vävnad			Akne, utslag	Pruritus, urticaria
Blodkärl		Värmevallningar		tromboemboli ^e

^a Enstaka fall av tillfällig amauros, diplopi, mydriasis, flimmerskotom, fotopsi, glasartade fläckar, dimsyn och synförsämring har rapporterats som synrubbingar under det att produkten marknadsförts.

^b De vanligaste rapporterna gällande reaktioner vid injektionsstället var smärta vid injektionsstället.

^c I sällsynta fall har lokala eller generella allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk reaktion, rapporterats.

^d Muskuloskeletal smärta inklusive ledvärk, ryggsmärta, smärta i nacke och hals och i extremiteter.

^e Gastrointestinala symtom associerade med OHSS såsom uppsvälld buk och obehag, illamående, kräkningar och diarré har rapporterats med Menopur i kliniska försök I fall av att allvarlig OHSS inträffar kan ascites, ansamling av vätska i bäckenet, plueralvätskeansamling, dyspné, oliguria, tromboembolism och ovarial torsion inträffa som sällsynta komplikationer.

^f Bäckensmärta inkluderar smärta i ovarierna och smärta i adnexa och livmoder.

^s Bröstbesvär inkluderar bröstsmärta, känslighet i bröst, obehagskänsla i bröst, smärta i bröstvårtor och bröstsvullnad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Effekten av överdosering är okänd, men ovariellt hyperstimuleringsyndrom är en sannolik följd av överdoseringen (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropiner

ATC kod: G03GA02

Menopur framställs ur urin från postmenopausala kvinnor.

Humant koriongonadotropin (hCG), ett naturligt förekommande hormon i postmenopausal urin, finns i Menopur och bidrar till den totala luteiniserande hormon (LH)-aktiviteten.

Menotropin med både FSH- och LH-aktivitet inducerar såväl follikeltillväxt och -utveckling som ovariell steroidproduktion hos kvinnor som inte har en primär ovariell svikt. FSH är nödvändig för att initiera follikelutveckling och -tillväxt, medan LH är viktigt för ovariets steroidproduktion och är involverat i det fysiologiska förlopp som leder till utvecklingen av en fungerande preovulatorisk follikel. Follikeltillväxt kan stimuleras av FSH i frånvaro av LH, men dessa folliklar utvecklas onormalt och är associerade med låga östradiolnivåer och oförmåga till luteinisering, som vid normal ovariell stimulation.

Eftersom LH-aktiviteten stärker steroidproduktionen är östradiolnivåerna högre vid Menopurbehandling jämfört med behandling med rekombinant FSH-preparat i nedreglerade IVF/ICSI-cykler. Detta bör beaktas om patientens respons mäts med hjälp av östradiolbestämning i serum. Ingen skillnad i östradiolnivåer påvisades mellan Menopur och rekombinant FSH vid behandling av anovulatoriska patienter med den lägre dosen av Menopur, som rekommenderas för ovulationsinduktion vid anovulation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen av FSH i Menopur har dokumenterats. Efter 7 dagar med upprepad dosering med 150 IE Menopur till nedreglerade friska frivilliga kvinnor, var maximal plasmakoncentration av FSH (korrigerad i förhållande till baslinjen) (genomsnittsvärde \pm SD) 8.9 ± 3.5 IE/l och 8.5 ± 3.2 IE/l för s.c. respektive i.m. administrering. Maximal FSH-koncentration nåddes inom 7 timmar för båda administreringsvägarna. Efter upprepad administration, eliminerades FSH med en halveringstid (genomsnittsvärde \pm SD) på 30 ± 11 timmar och 27 ± 9 timmar för s.c. respektive i.m. injektion. Trots att de individuella LH-koncentration-tidkurvorna uppvisar en ökning av LH-koncentrationen efter Menopur-administrering, var tillgängliga data för få för att kunna göra en farmakokinetisk analys.

Menotropin utsöndras huvudsakligen via njurarna.

Menopurs farmakokinetik hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människa, som inte redan är kända från de omfattande kliniska studier som utförts. Reproduktionstoxikologiska studier för att utvärdera effekten av Menopur under eller efter graviditet har inte utförts eftersom Menopur inte är avsett för att användas under dessa perioder. Menopur består av naturligt förekommande hormoner och förväntas vara icke-genotoxiskt. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts eftersom indikationen är för korttidsbehandling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Laktosmonohydrat

Polysorbat 20

Dinatriumfosfatheptahydrat (för pH-justering)

Fosforsyra (för pH-justering)

Spädningsvätska:

Metakresol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Pulver: 3 år

Spädningsvätska: 3 år

Efter beredning kan lösningen förvaras i högst 28 dagar vid högst 25°C. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8°C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Menopur 1200 IU:

Pulver: 2 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) med gummipropp (halobutyl), försluten med kapsyl.

Spädningsvätska: 1 ml förfylld spruta av glas (typ I) med skyddshatt (elastomer) och kolvtätning av gummi (halobutyl).

Innehållet av förpackningen: 1 injektionsflaska med pulver, 2 förfyllda sprutor med spädningsvätska för beredning, 1 nål för beredning och 18 engångssprutor för administrering graderade i FSH/LH-enheter med fasta nålar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret ska endast beredas med bipackad spädningsvätska.

Sätt uppdragskanylen på den förfyllda sprutan med spädningsvätska för beredning. Injicera hela mängden till pulvret i injektionsflaskan. Menopur 1200 IU måste beredas med *två* förfyllda sprutor med spädningsvätska före användning. Pulvret ska lösa sig snabbt till en klar lösning. Om lösningen är grumlig, rulla injektionsflaskan försiktigt mellan händerna tills lösningen är klar och färglös. Undvik omskakning.

Engångssprutorna med fasta nålar för administrering är graderade i FSH/LH-enheter från 37,5–600 IE.

Förskrivna doser av den färdigberedda injektionslösningen dras från injektionsflaskan upp i sprutan för omedelbar administrering. Varje ml färdigberedd lösning innehåller 600 IE FSH respektive LH.

Varje färdigberedd injektionsflaska av Menopur 1200 IU är endast avsedd för en individuell patient.

Lösningen ska ej användas om den innehåller partiklar eller om den är grumlig.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27129

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.9.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.5.2019