

1. LEGEMIDLETS NAVN

Menopur 1200 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder høyrenset menotropin (humant menopausegonadotropin (HMG)) som tilsvarer follikkelstimulerende hormonaktivitet FSH 1200 IU og luteiniserende hormonaktivitet LH 1200 IU. Etter rekonstituering inneholder 1 ml rekonstituert oppløsning 600 IU høyrenset menotropin.

Humant koriongonadotropin (hCG), et naturlig forekommende hormon i postmenopausal urin, finnes i Menopur og er hovedbidragsyter til LH-aktiviteten.

Virkestoffet i Menopur er utvunnet fra urin fra postmenopausale kvinner.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulverets utseende: Hvit til off-white frysetørket kake.

Væskens utseende: Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Menopur er indisert for behandling av infertilitet i følgende kliniske situasjoner:

Anovulasjon, inkludert polycystisk ovariesyndrom (PCOS), hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.

Kontrollert hyperstimulering av ovariene for å indusere multipel follikkelutvikling i forbindelse med assisterte fertilitetsteknikker (ART) (f.eks. *in vitro*-fertilisering/embryooverføring (IVF/ET), ”gamete intra-fallopian transfer” (GIFT) og intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI)).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Menopur bør initieres under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av fertilitetsproblemer.

Dosering

Det er store individuelle forskjeller i ovarienes respons på eksogene gonadotropiner. Det er derfor umulig å gi en entydig doseringsanbefaling. Dosen bør tilpasses individuelt i henhold til den enkelte pasients ovarierespons. Menopur kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med en gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) -agonist eller -antagonist. Anbefalinger for dosering og behandlingsvarighet vil avhenge av aktuell behandlingsprotokoll.

Anovulatoriske kvinner (inkludert kvinner med polycystisk ovariesyndrom)

Hensikten med behandling med Menopur er å utvikle én enkel Graafs follikkel som en oocyt kan frigjøres fra, etter administrering av humant koriongonadotropin (hCG).

Behandling med Menopur bør påbegynnes i løpet av de første syv dagene av menstruasjonssyklusen. Anbefalt startdose med Menopur er 75-150 IU daglig. Denne dosen bør opprettholdes i minst syv dager. Basert på klinisk monitorering (inkludert ultralyd av ovariene, alene eller i kombinasjon med måling av serumøstradiol), bør videre dosering tilpasses i henhold til den enkelte pasients respons. Doseendringer bør ikke gjøres oftere enn hver syvende dag. Anbefalt doseøkning er 37,5 IU per justering og bør ikke overskride 75 IU. Maksimal daglig dose bør ikke være høyere enn 225 IU. Dersom en pasient ikke responderer adekvat etter fire ukers behandling, bør pågående behandlingssyklus avbrytes, og pasienten bør begynne behandlingen på nytt med en høyere startdose enn i den avbrutte syklusen.

Når optimal respons er oppnådd, gis én enkelt injeksjon på 5000-10 000 IU hCG én dag etter siste Menopur-injeksjon. Det anbefales at pasienten har samleie både den dagen hCG administreres, og dagen deretter. Alternativt kan intrauterin inseminasjon (IUI) utføres. Dersom ovarieresponsen på Menopur er for kraftig, bør behandlingen stanses og hCG-injeksjonen seponeres (se pkt. 4.4), og pasienten bør bruke en form for barriere-prevensjon eller avstå fra å ha samleie inntil neste menstruasjonsblødning begynner.

Kontrollert hyperstimulering av ovariene for multipel follikkelutvikling i forbindelse med assisterte fertilitetsteknikker (ART)

I en protokoll som benytter nedregulering med en GnRH-agonist, bør behandling med Menopur påbegynnes ca. to uker etter initiering av agonistbehandlingen. I en protokoll som benytter nedregulering med en GnRH-antagonist, bør behandling med Menopur påbegynnes på menstruasjonssyklusens dag 2 eller 3. Anbefalt startdose med Menopur er 150-225 IU daglig i minst de første fem dagene av behandlingen. Basert på klinisk monitorering (inkludert ultralyd av ovariene, alene eller i kombinasjon med måling av serumøstradiol) bør videre dosering tilpasses i henhold til den enkelte pasients respons. Doseendringen må imidlertid ikke overskride 150 IU per justering. Maksimal daglig dose bør ikke være høyere enn 450 IU, og i de fleste tilfeller anbefales ikke bruk i mer enn 20 dager.

Når et passende antall follikler har nådd ønsket størrelse, gis én enkelt injeksjon på opptil 10 000 IU humant koriongonadotropin (hCG) for å indusere follikulær modning i forkant av follikkelaspirasjon (uthenting av oocytter). Pasientene bør kontrolleres nøye i minst to uker etter administrering av hCG. Dersom ovarieresponsen på Menopur er for kraftig, bør behandlingen stanses og hCG-injeksjonen seponeres (se pkt. 4.4), og pasienten bør bruke en form for barriere-prevensjon eller avstå fra å ha samleie inntil neste menstruasjonsblødning begynner.

Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon ble ikke inkludert i kliniske studier (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Menopur i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Menopur 600 IU og 1200 IU er beregnet til subkutan (s.c.) injeksjon etter rekonstituering av pulveret i medfølgende oppløsningsvæske. Pulveret må rekonstitueres før bruk. Rekonstituert oppløsning er ment til flere injeksjoner og kan brukes i opptil 28 dager.

Generelt

Risting skal unngås. Oppløsningen må ikke brukes dersom den inneholder partikler eller er uklar.

4.3 Kontraindikasjoner

Menopur er kontraindisert ved:

- svulster i hypofysen eller hypotalamus,
- ovarie-, livmor- eller brystkarsinom,
- graviditet og amming,
- gynekologiske blødninger av ukjent etiologi,
- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1,
- ovariecyster eller forstørrede ovarier som ikke skyldes polycystisk ovariesyndrom.

I følgende situasjoner er det lite trolig at behandlingsresultatet blir fordelaktig, og Menopur bør derfor ikke administreres ved:

- primær ovariesvikt,
- misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlige med graviditet,
- fibromyomer i livmor som er uforenlige med graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Menopur er en potent gonadotropinsubstans som kan fremkalle milde til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun forskrives av leger som er fortrolige med infertilitetsproblemer og fertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidkrevende for legen og øvrig helsepersonell og krever regelmessig monitorering av ovarierespons ved hjelp av ultralyd, alene eller fortrinnsvis i kombinasjon med måling av serumøstradiol. Det er stor individuell variasjon mellom pasientene i responsen på menotropinadministreringen, og hos enkelte pasienter er denne dårlig. Laveste effektive dose i forhold til behandlingsmål skal anvendes.

Første injeksjon med Menopur bør foretas under direkte medisinsk tilsyn.

Før behandlingsstart skal det vurderes hvorvidt parets infertilitet er egnet for behandling, og antatte kontraindikasjoner mot graviditet skal utredes. Pasienter skal spesielt undersøkes for hypotyreoidisme, binyrebarkinsuffisiens, hyperprolaktinemi og tumorer i hypofyse eller hypotalamus, og egnet, spesifikk behandling skal gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling i forbindelse med anovulatorisk infertilitet eller ART-prosedyrer, kan utvikle ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Overholdelse av anbefalt dose- og administrasjonsregime samt nøye monitorering av behandlingen vil minimere risikoen for slike hendelser. Korrekt bedømmelse av follikkelutvikling og -modning skal gjøres av lege med erfaring med tolkning av slike tester.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

OHSS er en klinisk tilstand som skiller seg fra ukomplisert ovarieforstørrelse. OHSS er et syndrom som manifesteres i ulike alvorlighetsgrader. Syndromet kjennetegnes av uttalt ovarieforstørrelse, høyt serumnivå av kjønnshormoner samt en økning i vaskulær permeabilitet som kan resultere i akkumulering av væske i peritonealt, i pleuralt og, i sjeldne tilfeller, i perikardialt hulrom.

Følgende symptomer kan sees i alvorlige tilfeller av OHSS: Abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, deriblant kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan påvise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, pleuravæske, hydrothorax, akutt åndenød og tromboemboliske hendelser.

Kraftig ovarierespons på gonadotropinbehandling forårsaker sjelden OHSS, med mindre hCG gis for å fremkalle ovulasjon. Det er derfor viktig å ikke administrere hCG ved ovarial hyperstimulering, og pasienter bør rådes til ikke å ha samleie eller til å benytte barrieremetoder i minst fire døgn. OHSS kan raskt (innen 24 timer til flere døgn) utvikle seg til en alvorlig medisinsk tilstand. Pasienter bør derfor følges i minst to uker etter hCG-administrering.

Overholdelse av anbefalt doserings- og administrasjonsregime for Menopur samt nøye monitorering av behandlingen vil minimere risikoen for ovarial hyperstimulering og flerlingesvangerskap (se pkt. 4.2 og 4.8). Aspirasjon av samtlige follikler før eggøsning kan også redusere forekomsten av hyperstimulering i forbindelse med ART.

Dersom graviditet inntreffer, kan OHSS forverres og forlenges. Vanligvis oppstår OHSS først etter avsluttet hormonbehandling og når maksimal alvorlighetsgrad syv til ti dager senere. Dersom graviditet ikke inntreffer, forsvinner normalt OHSS spontant ved begynnelsen av neste menstruasjonsblødning.

Dersom alvorlig OHSS oppstår, bør eventuell pågående gonadotropinbehandling avbrytes, pasienten innlegges på sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Syndromet forekommer hyppigere hos pasienter med polycystisk ovariesyndrom.

Flerlingesvangerskap

Flerlingesvangerskap, særlig med høyt antall fostre, innebærer økt risiko for komplikasjoner hos både kvinnen og fostrene.

Hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon med gonadotropiner, er insidensen av flerlingesvangerskap økt sammenlignet med ved naturlig befruktning. Hoveddelen av de multiple unnfangelsene er tvillinger. For å redusere risikoen for flerlingesvangerskap, anbefales nøye monitorering av ovarieresponsen.

Hos pasienter som gjennomgår ART, er risikoen for flerlingesvangerskap primært relatert til antall embryoer som settes inn, kvaliteten på disse samt av pasientens alder.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Abort

Sammenlignet med normalbefolkningen, er forekomsten av spontanabort større blant pasienter som gjennomgår follikkelstimulering i forbindelse med ART.

Ektopisk graviditet

Kvinner med tidligere sykdom i egglederne har økt risiko for ektopisk graviditet, uavhengig av om graviditeten er oppnådd ved spontan unnfangelse eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter IVF er rapportert til 2-5% sammenlignet med 1-1,5% i den øvrige befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Det er rapportert om både benigne og maligne neoplasmer i ovariene og reproduksjonssystemet for øvrig hos kvinner som har gjennomgått infertilitetsbehandling med multiple legemiddelregimer. Det er ennå ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane unnfangelser. Årsaken til dette skyldes antakelig karakteristika hos foreldrene (f.eks. morens alder, sædkvalitet) og flerlingesvangerskap.

Tromboembolisme

Kvinner med generelt kjente risikofaktorer for tromboembolisme, som personlig eller familiær anamnese, fedme (kroppsmasseindeks $>30 \text{ kg/m}^2$) eller trombofili, kan ha økt risiko for venøs eller arteriell tromboembolisme, under eller etter behandling med gonadotropiner. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det bør imidlertid poengteres at graviditet i seg selv også øker risikoen for tromboembolisme.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Menopur hos mennesker.

Selv om det ikke eksisterer kontrollert klinisk erfaring, antas det at samtidig bruk av Menopur og klomifensitrat kan forsterke follikkelresponsen. Ved bruk av GnRH-agonistindusert hypofysedesensitivisering, kan en høyere dose av Menopur være nødvendig for å oppnå adekvat follikkelrespons.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Menopur er indisert til bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1).

Graviditet

Menopur er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av menotropiner hos gravide kvinner. Ingen studier på dyr er utført for å vurdere effektene av Menopur under graviditet (se pkt. 5.3).

Amming

Menopur er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er imidlertid lite sannsynlig at Menopur påvirker pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De alvorligste og hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med Menopur i kliniske studier er OHSS, abdominalsmerter, abdominal distensjon, hodepine og smerter på injeksjonsstedet, med hyppighet opp mot 5%.

Tabellen nedenfor viser de viktigste bivirkningene hos kvinner behandlet med Menopur i kliniske studier, listet etter organsystem og frekvens. Videre er bivirkninger sett etter markedsføring oppgitt med ukjent frekvens.

Organklassesystem	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent
Øyesykdommer				Synslidelser ^a
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter Abdominal distensjon Kvalme Forstørret abdomen	Oppkast Abdominalt ubehag Diaré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet ^b	Fatigue		Pyreksi Malaise
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitetsreaksjoner ^c
Undersøkelser				Vektøkning

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Smerter i muskler og skjelett ^d
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	OHSS ^e Bekkenmerter ^f	Ovariecyster Brystplager ^g		Ovarietorsjon ^e
Hud- og underhuds-sykdommer			Akne Utslett	Kløe Urtikaria
Karsykdommer		Hetetokter		Tromboembolisme ^e

^a Individuelle tilfeller av forbigående synstap, dobbeltsyn, mydriasis, skotom, fotopsi, «flygende fluer» i synsfeltet, tåkesyn og svekket syn er rapportert som øyesykdommer under markedsføringsperioden.

^b De hyppigst rapporterte reaksjonene på injeksjonsstedet var smerter på injeksjonsstedet.

^c Tilfeller av lokale eller generaliserte allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, sammen med tilhørende symptomer er rapportert med frekvens sjelden.

^d Smerter i muskel-/skjelettsystemet inkluderer artralgi, ryggsmarter, nakkesmerter og smerter i ekstremitetene.

^e Gastrointestinale symptomer assosiert med OHSS, slik som abdominal distensjon og ubehag, kvalme, oppkast og diaré er rapportert for Menopur i kliniske studier. I tilfeller med alvorlig OHSS er ascites og væskeansamling i bekkenet, pleuravæske, dyspné, oliguri, tromboemboliske hendelser og ovarietorsjon rapportert som sjeldne komplikasjoner.

^f Bekkenmerter inkluderer ovariesmerter og adnexa uteri-smerter.

^g Brystplager inkluderer brystsmarter, ømme bryster, brystubehag, smerter i brystknopp og hovne bryster.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med Menopur er ukjent, men ovarialt hyperstimuleringssyndrom kan forventes (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gonadotropiner; ATC-kode: G03G A02.

Menopur er fremstilt fra urin fra postmenopausale kvinner. Humant koriongonadotropin (hCG), et naturlig forekommende hormon i postmenopausal urin, finnes i Menopur og er hovedbidragsyter til LH-aktiviteten.

Menotropin, som inneholder både FSH- og LH-aktivitet, induserer follikkelvekst og -utvikling samt gonadal steroidproduksjon hos kvinner som ikke lider av primær ovariesvikt. Follikkelstimulering og -vekst i tidlig follikkelgenese induseres primært av FSH, mens LH er viktig for ovarienes steroidgenese og er involvert i det fysiologiske forløpet som fører til utvikling av en kompetent preovulatorisk follikkel. Follikkelvekst kan stimuleres av FSH i totalt fravær av LH, men disse folliklene utvikles unormalt og forbindes med lave østradiolnivåer og manglende evne til luteinisering til et normalt ovulasjonsstimulus.

Ettersom LH-aktiviteten fremmer steroidgenese, er serumkonsentrasjonen av østradiol høyere ved behandling med Menopur enn ved behandling med rekombinant FSH ved nedregulerte IVF-/ICSI-sykluser. Dette må tas med i vurderingen når pasienters respons måles ved hjelp av serumøstradiol. Forskjellen i østradiolkonsentrasjonen sees ikke for lavdose ovulasjonsinduksjonsprotokoller hos anovulatoriske pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen av FSH i Menopur er dokumentert. Etter syv dager med gjentatt dosering med 150 IU Menopur hos nedregulerte friske, frivillige kvinner var maksimal plasmakonsentrasjon av FSH (korrigert i forhold til baseline) (gjennomsnitt $\pm$ standardavvik) henholdsvis $8,9 \pm 3,5$ IU/liter og $8,5 \pm 3,2$ IU/liter for s.c. og i.m. administrering. Maksimal FSH-konsentrasjon ble nådd innen syv timer for begge administrasjonsveier. Etter gjentatt administrering ble FSH eliminert med en halveringstid (gjennomsnitt $\pm$ standardavvik) på henholdsvis 30 ± 11 timer og 27 ± 9 timer for s.c. og i.m. administrering. Selv om individuell LH-konsentrasjon versus tidskurver viser økning i LH-konsentrasjonen etter dosering med Menopur, er tilgjengelige data for begrenset til å anvendes i farmakokinetiske analyser.

Menotropin utskilles hovedsakelig via nyrene.

Menopurs farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker som ikke er kjent gjennom den omfattende kliniske erfaringen.

Studier på reproduksjonstoksisitet er ikke gjennomført for å vurdere effekten av Menopur under graviditet og post partum, da Menopur ikke er indisert i disse periodene.

Menopur består av naturlig forekommende hormon og forventes å ikke være gentoksisk.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført da indikasjonen er korttidsbruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver: Laktosemonohydrat, polysorbat 20, dinatriumfosfatheptahydrat (for pH-justering) og fosforsyre (for pH-justering).

Væske: Metakresol og vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Pulver: 3 år

Væske: 3 år

Etter rekonstituering kan oppløsningen oppbevares i maksimalt 28 dager ved høyst 25°C. Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.

Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: 2 ml fargeløst hetteglass (type I glass) med gummipropp (halobutyl) og hette.

Væske: 1 ml ferdigfylt sprøyte (type I glass) med gummihette (elastomer) og stempelstopper av gummi (halobutyl).

Preparatet leveres i pakker à ett hetteglass med pulver, to ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske til rekonstituering, én rekonstituerings-/tilberedningskanyle og 18 engangssprøyter gradert i FSH-/LH-enheter med påfestede kanyler til administrering.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret bør kun rekonstitueres i oppløsningsvæsken som leveres i pakken.

Rekonstitueringskanylen festes på den ferdigfylte sprøyten. Injisér hele volumet oppløsningsvæske i hetteglasset med pulver. Menopur 1200 IU skal tilberedes med to ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske før bruk. Pulveret skal raskt løses opp til en klar oppløsning. Dersom oppløsningen er uklar, rulles hetteglasset forsiktig mellom hendene inntil oppløsningen er klar. Unngå risting.

Engangssprøytene med påsatt kanyle er graderte med FSH-/LH-enheter fra 37,5 til 600 IU.

Trekk ferdig tilberedt oppløsning opp i engangssprøyten for injisering i henhold til forskrevet dose og administrer dosen umiddelbart. Hver ml rekonstituert oppløsning inneholder 600 IU FSH og LH.

Hvert rekonstituert hetteglass av Menopur 1200 IU skal kun brukes av én pasient.

Rekonstituert oppløsning skal ikke administreres dersom den er uklar eller inneholder partikler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6453

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

03-09-2010 / 13.01.2015

10. OPPDATERINGSDATO

06.01.2018