

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Menopur 1200 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Menopur 1200 IE: Varje injektionsflaska med pulver innehåller högrenat menotropin (human menopausal 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 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 Menopurdosen. 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 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 (ultraljudundersökning enbart eller i kombination med östradiolbestämning i serum) ska dosen 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 follikelaspation (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.

### **Administreringsätt**

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

### ***Allmänt***

Undvik skakning. Lösningen ska ej användas om den innehåller partiklar eller om den är oklar.

## **4.3 Kontraindikationer**

Menopur är kontraindicerat till kvinnor med:

- tumörer i hypofysen eller hypotalamus
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer
- graviditet och amning
- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller 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 Menopur bör därför 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 tyroidea- eller binjurebarkfunktion, hyperprolaktinemi samt tumörer i hypofys eller hypotalamus, 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 administreringssätt 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.

#### **Ovariell hyperstimuleringssyndrom (OHSS)**

OHSS är ett kliniskt tillstånd skilt från okomplicerad ovariell förstoring. OHSS är ett syndrom med varierande 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. Utvärdering av klinisk bild, kan påvisa hypovolemi, hemokoncentration, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitonium, pleurautgjutning, hydrothorax, andningssvårigheter och tromboemboliska komplikationer.

Uttalad ovariell respons på gonadotropinbehandling ger sällan upphov till OHSS med mindre än att hCG har administrerats för att initiera 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 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. OHSS klingar vanligtvis av spontant i och med att menstruationen startar.

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 flerbörderna 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, både benigna och maligna, och i andra delar av reproduktionssystemet 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/m<sup>2</sup>) 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 kломifencitrat 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, huvudvärk, uppspänd buk 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
Ögon				Synrubbingar <sup>a</sup>
Magtarmkanalen	Buksmärta, uppspänd buk, illamående, förstörd buk	Kräkning, obehagskänsla i buken, diarré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället <sup>b</sup>	Trötthet		Pyrexia, sjukdomskänsla
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner <sup>c</sup>
Undersökningar				Viktökning
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskuloskeletal smärta <sup>d</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	OHSS <sup>e</sup> , bäckensmärta <sup>f</sup>	Ovarialcysta, Obehagsbröstbesvär <sup>g</sup>		Äggstockstorsion <sup>e</sup>
Hud och subkutan vävnad			Akne, utslag	Pruritus, urticaria
Blodkärl		Värmevallningar		tromboemboli <sup>e</sup>

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

<sup>b</sup> De vanligaste rapporterna gällande reaktioner vid injektionsstället var smärta vid injektionsstället.

<sup>c</sup> I sällsynta fall har lokala eller generella allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk reaktion, rapporterats.

<sup>d</sup> Muskuloskeletal smärta inklusive ledvärk, ryggsmärta, smärta i nacke och hals och i extremiteter.

<sup>e</sup> Gastrointestinala symtom associerade med OHSS såsom uppsväld 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, pluralvätskeansamling, oliguria, tromboembolism och ovarial torsion inträffa som sällsynta komplikationer.

<sup>f</sup> Bäckensmärta inkluderar smärta i ovarierna och smärta i adnexa och livmoder.

<sup>g</sup> 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## 4.9 Överdoser

Effekten av överdosering är okänd, men det kan förväntas att en ökad risk för ovariell hyperstimuleringsyndrom föreligger (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, som innehåller både FSH- och LH-aktivitet, inducerar såväl follikeltillväxt och -utveckling som ovariell steroidproduktion hos kvinnor som inte har en primär ovariell svikt. Follikelstimulering och follikeltillväxt i den tidiga follikulogenesen induceras primärt av FSH, 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)  $8.9 \pm 3.5$  IE/l och  $8.5 \pm 3.2$  IE/l för sc respektive im administrering. Maximal FSH-koncentration nåddes inom 7 timmar för båda administreringsvägarna. Efter upprepad administration, eliminerades FSH med en halveringstid (genomsnittsvärde  $\pm$  SD) på  $30 \pm 11$  timmar och  $27 \pm 9$  timmar för sc respektive im 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. 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 ska 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 IE:

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).

Produkten tillhandahålls i en förpackning med 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. Injicera hela mängden till pulvret i injektionsflaskan. Menopur 1200 IE 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 en klar lösning erhålles. Undvik omskakning.

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



Förskrivna dos 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 600 IE eller 1200 IE 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 hanteras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ferring Läkemedel AB  
Box 4041  
203 11 Malmö

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41963

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2010-03-12/2015-01-13

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2018-03-21