

 17. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Menopur, injektionsvæske, opløsning (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

20186

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Menopur

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Menopur 600 IE injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

En fyldt multidosis pen giver højtoprenset menotropin (human menopausal gonadotropin, HMG) svarende til follikelstimulerende hormon aktivitet FSH 600 IE og luteotrop hormon aktivitet LH 600 IE i 0,96 mL opløsning.

Menopur 1200 IE injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

En fyldt multidosis pen giver højtoprenset menotropin (human menopausal gonadotropin, HMG) svarende til follikelstimulerende hormon aktivitet FSH 1200 IE og luteotrop hormon aktivitet LH 1200 IE i 1,92 mL opløsning.

En mL opløsning indeholder 625 IE FSH aktivitet og 625 IE LH aktivitet.

Humant chorion-gonadotropin (hCG), et naturligt forekommende hormon i postmenopausal urin, findes i Menopur og bidrager til den totale luteiniserende hormonaktivitet.

Produktets aktive stof er fremstillet af urin fra postmenopausale kvinder.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (2care4)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Menopur anvendes til behandling af infertilitet i følgende situationer:

Anovulation, inklusiv polycystisk ovariesyndrom (PCOS) hos kvinder, der ikke har responderet på behandling med clomifencitrat.

Kontrolleret ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med assisteret reproduktionsteknologi (ART) (såsom in vitro befrugtning/embryooverførsel (IVF/ET), ”gamete intra-fallopian transfer” (GIFT) og intracytoplasmatisk sperm-injektion (ICSI)).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Behandling med Menopur skal påbegyndes under opsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af fertilitetsproblemer.

**Dosering**

Der er stor variation i patienternes respons på tilførsel af exogent gonadotropin. Dette gør det umuligt at angive en ensartet dosering. Dosis skal derfor tilpasses den enkelte patient afhængig af dennes ovarielle respons. Menopur kan gives alene eller i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH)-agonist eller antagonist. Dosering og varighed af behandlingen vil afhænge af behandlingsprotokollen.

Anovulatoriske kvinder (inklusive PCOS)

Målet med behandling med Menopur er at udvikle en enkelt Graafs follikel fra hvilken oocytten vil blive frigivet efter administration af humant chorion-gonadotropin (hCG).

Behandling med Menopur bør påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus. Den anbefalede startdosis af Menopur er 75-150 IE daglig. Denne dosis bør bibeholdes i mindst 7 dage. På baggrund af klinisk monitorering (inklusiv ultralyd af ovarier alene eller i kombination med måling af østradiolniveauer) skal efterfølgende dosering justeres efter den enkelte patients respons. Dosisændringer bør ikke foretages oftere end hver 7. dag. Den anbefalede dosisøgning er 37,5 IE pr. ændring og bør ikke overstige 75 IE pr. ændring. Maksimal daglig dosis bør ikke være højere end 225 IE. Hvis en patient ikke responderer tilstrækkeligt efter 4 ugers behandling, bør pågældende behandlingscyklus afbrydes, og patienten bør begynde på en ny behandling med en højere startdosis end i den afbrudte cyklus.

Når optimal respons er opnået, gives én enkelt injektion på 5.000 IE til 10.000 IE hCG 1 dag efter den sidste injektion med Menopur. Patienten anbefales at have samleje på dagen for og dagen efterfølgende administration af hCG. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) udføres. Hvis responset på Menopur er for kraftig, bør behandlingen stoppes, og hCG-injektionerne ikke gives (se pkt. 4.4), og patienten bør bruge en barrieremetode af prævention eller afstå fra samleje, indtil den næste menstruelle blødning er startet.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med assisteret reproduktionsteknologi (ART)

I en protokol der omfatter nedregulering med en GnRH agonist, startes behandlingen med Menopur ca. 2 uger efter påbegyndelse af agonistbehandlingen. I en protokol hvor der nedreguleres med GnRH antagonist, skal Menopur behandling starte på dag 2 eller 3 i menstruationscyklen. Den anbefalede Menopur startdosis er 150-225 IE daglig i mindst 5 dage. Baseret på klinisk monitorering (ved hjælp af ultralyd alene eller sammen med målinger af serumøstrogen) fortsættes med dosistilpasning efter patientens respons, dog ikke mere end 150 IE per tilpasning. Den maksimale daglige dosis bør ikke være højere end 450 IE/dag, og i de fleste tilfælde bør der ikke doseres mere end 20 dage.

Når et tilpas antal follikler har nået en passende størrelse, administreres en enkelt injektion på op til 10.000 IE hCG for at inducere follikulær modning som forberedelse på oocyt oprettelse. Patienter bør følges tæt i mindst 2 uger efter hCG administration. Hvis et for kraftigt ovarielt respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG injektionen undlades (se pkt. 4.4), og patienten bør bruge en barrieremetode af prævention eller afstå fra samleje, indtil den næste menstruelle blødning er startet.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion er ikke blevet inkluderet i kliniske forsøg (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for brug af Menopur i den pædiatriske population.

**Administration**

Menopur er beregnet til subkutan (s.c.) injektion, helst i maveskindet. Den første injektion bør foretages under direkte lægeligt tilsyn. Patienter skal instrueres i, hvordan MENOPUR-injektionspennen anvendes og at at udføre injektioner. Selvadministration bør kun udføres af patienter, som er yderst motiverede, tilstrækkeligt uddannede og som har adgang til ekspertrådgivning.

For instruktioner om administration med den fyldte pen, se ” Brugervejledning”, som følger med i pakken med pennen.

**4.3 Kontraindikationer**

Menopur må ikke anvendes i tilfælde af

* tumor i hypotalamus eller hypofysen
* ovarie-, uterus-, eller mammacarcinom
* graviditet og amning
* gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
* overfølsomhed overfor det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* ovarieforstørrelse eller cyste, som ikke er forårsaget af polycystisk ovariesyndrom

I de følgende situationer er det usandsynligt, at behandlingsresultatet vil være gunstigt, og derfor bør Menopur ikke administreres:

* primær ovariesvigt
* malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet
* fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres

Menopur er et potent gonadotropinprodukt som kan fremkalde milde til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger, som er specialiseret i fertilitetsbehandling.

Behandlingen med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrigt personale og kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af serum østradiol.

Der er betydelig interpatientvariabilitet i respons på menotropin administration og hos visse patienter ses dårligt respons. Den laveste effektive dosis i relation til behandlings­målet skal anvendes.

Før behandlingen begynder, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet for behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, binyrebarkinsufficiens, hyperprolaktinæmi og tumorer i hypofyse eller hypothalamus og adækvat behandling gives.

For patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten for behandling af anovulatorisk infertilitet eller i forbindelse med ART, øges risikoen for at udvikle ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Overholdelse af anbefalet dosis og administrationsvej samt nøje overvågning af behandling vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Bedømmelse af follikeludvikling og modning skal gøres af en læge med erfaring i dette.

Ovarie Hyperstimulation Syndrom (OHSS)

OHSS er en alvorlig medicinsk tilstand til forskel fra ukompliceret ovarie forstørrelse. OHSS er et syndrom som manifesteres i forskellige grader. Ved OHSS ses markant ovarie forstørrelse, forhøjet niveau af kønshormoner og en øget vaskulær permeabilitet hvilket kan resultere i ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, perkardialt.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig ovarie forstørrelse, vægtøgning, dyspnø, oliguri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkast og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypo-volemi, hæmokoncentration, elektrolyt ubalance, ascites, hæmoperitoneum, pleuraeks-sudat, hydrothorax, akut pulmonær distress samt tromboemboliske komplikationer.

Forøget ovarierespons på gonadotropinbehandlingen fører sjældent til OHSS, med mindre hCG administreres for at starte ovulationen. Det er derfor vigtigt ikke at give hCG i tilfælde af hyperstimulation og desuden bede patienten afstå fra coitus eller bruge en barriere præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (24 timer til flere dage) og kan udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Patienten skal derfor følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Overholdelse af anbefalet Menopur dosis og administrationsmetode samt nøje overvågning af behandling, minimerer risikoen for OHSS samt flerfoldsgraviditet (se pkt. 4.2 og 4.8).

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation muligvis reducere forekomsten af hyperstimulation.

OHSS kan blive alvorligere og længere varende hvis graviditet opstår. Ved de fleste tilfælde opstår OHSS først efter afsluttet hormonbehandling og når maksimal sværhedsgrad syv til ti dage senere. Normalt forsvinder OHSS spontant i forbindelse med menses.

Hvis alvorlig OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes hvis den stadig er pågående og patienten indlægges på hospital for behandling af OHSS symptomer.

Dette syndrom forekommer hyppigere hos patienter med polycystisk ovariesyndrom.

Flerfoldsgraviditet

Flerfoldsgraviditet, særligt med et højt antal, medfører en øget risiko for kvinde og foster.

Hos patienter, som undergår ovulationsinduktion med gonadotropiner, er insidensen af flerfoldsgraviditet øget sammenlignet med ved naturlig befrugtning. Flertallet af de multiple undfangelser er tvillinger. For at minimere risikoen for flerfoldsgraviditet anbefales nøje monitorering af ovarieresponset.

Hos patienter der gennemgår ART er risikoen for flerfold graviditet primært relateret til antallet af embryoner der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienterne bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandlingen påbegyndes.

Graviditetsbortfald

Hyppigheden af graviditetsbortfald i form af spontan eller provokeret abort er øget hos patienter der er i stimulationsbehandling for ART sammenlignet med normalpopulationen.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese har øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter IVF er 2 til 5 % sammenlignet med 1 til 1,5 % hos den generelle befolkning.

Tumorer i reproduktionssystemet

Der er rapporteret tilfælde af ovarie- og reproduktionssystemstumorer, benigne og maligne, hos kvinder behandlet flere gange med præparater for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forældreegenskaber (dvs. moderens alder, sædkvalitet) og flerfoldsgraviditeter.

Tromboemboliske hændelser

Kvinder med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, såsom personlig eller familiær anamnese, kraftig overvægt (Body Mass Index > 30 kg/m2) eller trombofili, kan have en øget risiko for venøse eller arterielle tromboemboliske hændelser under eller efter behand­ling med gonadotropiner. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropin behandling vejes mod risikoen. Det skal bemærkes at graviditet i sig selv øger risikoen for tromboembolisk sygdom.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført nogen interaktionsstudier med Menopur i mennesker.

Selvom der ikke er nogen kontrolleret klinisk erfaring, forventes det at samtidig behand­ling med Menopur og clomifen citrat kan forstærke follikelresponset. Når man anvender GnRH-agonistinduceret hypofysedesensibilisering kan den dosis af Menopur der er nødvendigt for at opnå et adækvat ovarierespons være forøget.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Menopur er indiceret til brug mod infertilitet (se pkt. 4.1).

Graviditet

Menopur må ikke anvendes under graviditet (se pkt. 4.3).

Der er ingen eller begrænset erfaring med anvendelse af menotropin til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg med henblik på at evaluere effekten af Menopur under graviditet (se pkt. 5.3).

Amning

Menopur må ikke anvendes af kvinder der ammer (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Det er dog usandsynligt, at Menopur har indflydelse på patientens evne til at føre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De alvorligste og oftest rapporterede bivirkninger under behandling med Menopur i de kliniske afprøvninger er OHSS, mavesmerter, hovedpine, abdominal distension, og smerte ved indstiksstedet med en hyppighed på op til 5 %. Tabellen nedenfor viser de væsentligste bivirkninger hos kvinder behandlet med Menopur i kliniske afprøvninger fordelt på systemorganklasser og frekvens. Bivirkninger som er rapporteret efter markedsføring er angivet med frekvens ”ikke kendt”.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Almindelig** **(≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig** **(≥ 1/1.000 til < 1/100)** | **Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| **Øjne** |  |  |  | Synsforstyrrelser a |
| **Mave-tarm­kanalen** | Abdominal-smerter, abdominal distension kvalme, forstørret abdomen | Opkastninger, ubehag i abdomen, diarré |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet** | Reaktion på injektionssted b | Træthed |  | Feber, utilpashed |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Overfølsomheds-reaktioner c |
| **Undersøgelser** |  |  |  | Vægtøgning |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  | Muskuloskeletale smerter d |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed |  |  |
| **Det reproduktive system** | OHSS e, bækken­smerter f | Ovarie-cyste, brystgener g |  | Ovarietorsion e |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Akne, udslæt | Pruritus, urticaria |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hedeture |  | Tromboemboliere |

a Enkelte tilfælde af midlertidig amaurosis, dobbeltsyn, mydriasis, skotom, fotopsi, glaslegemeflydere, sløret syn og synsforringelse er blevet rapporteret som synsforstyrrelser, siden markedsføringen.

b De hyppigst rapporterede reaktioner ved injektionsstedet var smerte på injektionsstedet.

c I sjældne tilfælde er der rapporteret tilfælde af allergiske reaktioner, lokale eller generelle, inklusiv anafylaktisk reaktion, samt relateret symptomatologi.

d Smerte i bevægeapparatet inkluderer atralgi, rygsmerter, smerter i nakken og smerter i ekstremiteterne.

e Gastrointestinale symptomer associeret med OHSS såsom abdominal distension og ubehag, kvalme, opkastning og diarré er blevet rapporteret med Menopur i kliniske studier. I tilfælde af svær OHSS, har i sjældne tilfælde, ascites og væskeansamling i bækkenet, pleuraekssudat, dyspnø, oliguri, tromboemboliske hændelser, ovarietorsion, været rapporteret.

f Bækkensmerter, inkluderer ovariesmerter og smerter i adnexa uteri.

g Brystgener inkluderer smerter i brysterne, brystspænding, brystubehag, smerter i brystvorte og brysthævelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Effekten af overdosering er ukendt, men ovarielt hyperstimulationssyndrom kan forventes at forekomme (se pkt. 4.4).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 03 GA 02. Gonadotropiner.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Menopur er produceret fra urinen fra postmenopausale kvinder. Humant chorion-gonadotropin (hCG), et naturligt forekommende hormon i post-menopausal urin, findes i Menopur er hovedbidrageren til den totale luteiniserende hormon (LH)-aktivitet.

Menotropin, som indeholder både FSH- og LH-aktivitet, inducerer follikelvækst og -udvikling samt den gonale steroidproduktion hos kvinder, der ikke lider af primært ovariesvigt. Follikelstimulering og follikeltilvækst i den tidlige follikulogenese induceres primært af FSH, mens LH er vigtig for ovariets steroidogenese og er involveret i det fysiologiske forløb som leder til udviklingen af en kompetent præovulatorisk follikel. Follikelvækst kan stimuleres af FSH i totalt fravær af LH, men de resulterende follikler udvikles unormalt og er associeret med lave østradiolniveauer og er ude af stand til at luteinisere på et normalt ovulatorisk stimulus.

Eftersom LH-aktiviteten forstærker steroidgenesen, er østradiolniveauerne højere ved behandling med Menopur end ved behandling med rekombinant FSH i nedregulerede IVF/ICSI cykli. Dette bør tages i betragtning, når patientens respons måles ved hjælp af østradiolniveau. Forskellen i østradiolniveau ses ikke, når der anvendes lavdosis ovulationsinduktionsprotokoller ved anovulatoriske patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den farmakokinetiske profil af FSH i Menopur er dokumenteret. Efter 7 dages gentagen dosering med 150 IE Menopur i nedregulerede raske, frivillige kvinder opnås følgende plasmakoncentrationer:

Maximale plasma FSH-koncentrationer (korrigeret i forhold til baseline) (gennemsnit ± SD) var henholdsvis 8.9 ± 3.5 IE/L og 8.5 ± 3.2 IE/L for s.c. og i.m. administration.

Maximale FSH-koncentrationer sås indenfor 7 timer for både s.c. og i.m. administration.

Efter gentagen administration blev FSH elimineret med en halveringstid på (gennemsnit ± SD) 30 ± 11 timer og 27 ± 9 timer for henholdsvis s.c. og i.m. administration. Selvom de enkelte LH koncentration-tid kurver viser en øgning i LH-koncentrationen efter Menopur administration er data for spredte til at kunne foretage en egentlig farmakokinetisk analyse.

Menotropin udskilles primært gennem nyrerne.

Farmakokinetikken af Menopur hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke undersøgt.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker, der ikke er kendt fra den omfattende kliniske erfaring. Der har ikke været udført reproduktionstoksicitet studier med henblik på at evaluere effekten af Menopur under graviditeten eller efter fødslen, da Menopur er ikke indiceret til behandling under disse omstændigheder.

Menopur består af naturligt forekommende hormoner, og forventes ikke at være genotoksisk. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier, da produktet er indiceret til korttidsbehandling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Phenol

Methionin

Argininhydrochlorid

Polysorbat 20

Natriumhydroxid

Saltsyre

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning

28 dage.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C mens i brug.

Stabilitet under brug er påvist i 28 dage ved 25 °C. Derfor kan produktet, når det er åbnet, opbevares i maksimalt 28 dage ved temperaturer under 25 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar altid pennen med penhætten på for at beskytte den mod lys.

Opbevaringsforhold efter første brug af lægemidlet se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Menopur 600 IE injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Multidosis-ampul (Type I glas) med stempel (gummi) og en krymphætte (aluminium) med tolags septum (gummi). Hver ampul indeholder 0,96 mL opløsning.

Pakningsstørrelser: 1 fyldt pen og 12 kanyler (rustfrit stål).

Menopur 1200 IE injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Multidosis-ampul (Type I glas) med stempel (gummi) og en krymphætte (aluminium) med tolags septum (gummi). Hver ampul indeholder 1,92 mL opløsning.

Pakningsstørrelser: 1 fyldt pen og 21 kanyler (rustfrit stål).

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Opløsningen må ikke anvendes, hvis den indeholder partikler eller er uklar.

Brugsanvisningen for pennen skal følges. Smid brugte kanyler ud straks efter injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

600 IE: 70773

1200 IE: 70774

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. januar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-