

Menopur

MR (F)

Ferring

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1200 IE
(Pulver: Vit till benvit frystorkad kaka. Spädningsvätska: Klar, färglös lösning.)

Gonadotropiner

Aktiv substans:

Menotropin

ATC-kod:

G03GA02

Läkemedel från Ferring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Menopur pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 75 IE, 150 IE, 600 IE och 1200 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.

Texten är baserad på produktresumé: 75 IE : 2017-06-29

150 IE: 2016-06-13

600 IE och 1200 IE: 2018-03-21

Indikationer

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).

Kontraindikationer

MENOPUR *ska inte användas vid*: Tumörer i hypofysen eller hypotalamus, ovarie-, livmoder- eller bröstcancer, graviditet och amning, gynekologiska blödningar av okänd etiologi, 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 eller myom i livmodern ej förenliga med graviditet.

Dosering

Behandling bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsproblem. 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 en 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 MENOPUR-behandling 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 till 10 000 IE hCG dagen efter den sista dosen MENOPUR. 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 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 agonist 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 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 om 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 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.

Administrering: Se bipacksedel för beredning. MENOPUR 75 IE och 150 IE är avsett för subkutan (sc) eller intramuskulär (im) administrering. MENOPUR 600 IE och 1200 IE är avsett för subkutan (sc) administrering.

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 injektionen med MENOPUR bör ges under medicinsk övervakning.

Innan behandlingen påbörjas, bör en bedömning göras om paret 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 hyperstimuleringsyndrom (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. 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 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. Patienter 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/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.

Interaktioner

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.

Graviditet

MENOPUR är kontraindicerat för kvinnor som är gravida.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av MENOPUR hos gravida kvinnor. Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekterna av MENOPUR under graviditet.

Amning

MENOPUR är kontraindicerat vid amning.

Fertilitet

MENOPUR är indicerat för användning vid infertilitet.

Trafik

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

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna under behandling med MENOPUR i kliniska studier är OHSS, buksmärta, utspänd buk, huvudvärk och smärta kring injektionsstället med en frekvens upp till 5%.

Vanliga (1/10 - 1/100)	<i>Allmänna:</i> Huvudvärk, reaktioner vid injektionsstället <i>GI:</i> Buksmärta, utspänd buk, illamående, förstörd buk <i>Övriga:</i> OHSS, bäckensmärta
------------------------	--

Mindre vanliga (1/100 - 1/1000)	<i>Allmänna:</i> Trötthet <i>Cirk.:</i> Värmevallningar <i>GI:</i> Kräkning, obehagskänsla i buken, diarré <i>Neurol.:</i> Yrsel <i>Övriga:</i> Ovarialcysta, bröstbesvär
---------------------------------	---

Sällsynta (1/1000 - 1/10000)	<i>Hud:</i> Akne, utslag
------------------------------	--------------------------

Ingen känd frekvens

Allmänna: Pyrexia, sjukdomskänsla
Cirk.: Tromboemboli
Hud: Pruritus, urtikaria
Immunol.: Överkänslighetsreaktioner
Muskuloskel.: Muskuloskeletal smärta
Ögon: Synrubbningar
Övriga: Viktökning, äggstockstorsion

Enstaka fall av tillfällig amauros, diplopi, mydriasis, flimmerskotom, fotopsi, glasartade fläckar, dimsyn och synförsämring har rapporterats som synrubbningar.

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

I sällsynta fall har lokala eller allmänna allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk reaktion, rapporterats.

Muskuloskeletal smärta inkluderar ledvärk, ryggsmärta, smärta i nacke och hals och i extremiteter.

Gastrointestinala symtom associerade med OHSS såsom magsmärtor, uppsvälld buk, illamående, kräkningar, och diarré har rapporterats i samband med MENOPUR i kliniska försök. I fall av att allvarlig OHSS inträffar kan ascites, ansamling av vätska i bäckenet, pleuralvätskeansamling, oliguri, tromboembolism och ovarial torsion, inträffa som sällsynta komplikationer.

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

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Effekten av överdosering är okänd, men det kan förväntas att en ökad risk för ovarieellt hyperstimuleringsyndrom föreligger.

Farmakodynamik

MENOPUR framställs ur urin från postmenopausala kvinnor. Humant korion-gonadotropin (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 MENOPUR-behandling 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 vid behandling av anovulatoriska patienter med den lägre dosen av MENOPUR, som rekommenderas för ovulationsinduktion.

Farmakokinetik

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 ± 11 timmar och 27 ± 9 timmar för sc respektive im injektion. Trots att de individuella LH-koncentration-tidkurvorna uppvisar en ökning av LH-koncentrationen efter administrering med MENOPUR, var tillgängliga data för få för att kunna göra en farmakokinetisk analys. Menotropin utsöndras huvudsakligen via njurarna.

Farmakokinetiken hos MENOPUR har ej studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människa, som inte redan är kända från de omfattande kliniska studier som utförts.

Innehåll

Varje injektionsflaska med pulver innehåller högrenat menotropin (human menopausal gonadotropin, HMG, erhålls ur urin från postmenopausala kvinnor) motsvarande follikelstimulerande hormonaktivitet FSH 75 IE, 150 IE, 600 IE respektive 1200 IE och luteiniserande hormonaktivitet LH 75 IE, 150 IE, 600 IE respektive 1200 IE samt humant koriongonadotropin (hCG). MENOPUR 75 IE och 150 IE innehåller även laktosmonohydrat, polysorbat 20, natriumhydroxid (för pH-justering), saltsyra (för pH-justering). MENOPUR 600 IE och 1200 IE innehåller även laktosmonohydrat, polysorbat 20, dinatriumfosfatheptahydrat (för pH-justering), fosforsyra (för pH-justering).

Spädningsvätska: MENOPUR 75 IE och 150 IE: Natriumklorid, saltsyra (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor. MENOPUR 600 IE och 1200 IE: Metakresol, vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Menotropin

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules, such as vaccines and hormones, are exempted they should still be regarded as biologically active.

References

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. 1 June 2006, Ref EMEA/CPMP/SWP/4447/00

Hållbarhet, förvaring och hantering

För beredning, se bipacksedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

MENOPUR 75 IE och 150 IE: Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

MENOPUR 600 IE och 1200 IE: Förvaras i kylskåp (2-8°C). Får ej frysas. Efter beredning kan lösningen förvaras i högst 28 dagar vid högst 25°C. Får ej frysas.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 75 IE Pulver: Vit till benvit frystorkad kaka. Spädningsvätska: Klar, färglös lösning.

5 styck kombinationsförpackning, *tillhandahålls för närvarande ej*

10 styck kombinationsförpackning, *tillhandahålls för närvarande ej*

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 150 IE Pulver: Vit till benvit frystorkad kaka.

Spädningsvätska: Klar, färglös lösning.

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 600 IE Pulver: Vit till benvit frystorkad kaka.

Spädningsvätska: Klar, färglös lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 1637:46, (F)

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1200 IE Pulver: Vit till benvit frystorkad kaka.

Spädningsvätska: Klar, färglös lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 3271:60, (F)