

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Menopur 600 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Menopur 1200 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Menopur 600 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

Viala s praškom vsebuje visokoprečiščeni humani menopavzni gonadotropin (HMG), ki ustreza aktivnosti 600 i.e. folikulotropina (FSH) in 600 i.e. luteotropina (LH).

En mililiter pripravljene raztopine vsebuje 600 i.e. FSH in LH.

Menopur 1200 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

Viala s praškom vsebuje visokoprečiščeni humani menopavzni gonadotropin (HMG), ki ustreza aktivnosti 1200 i.e. folikulotropina (FSH) in 1200 i.e. luteotropina (LH).

En mililiter pripravljene raztopine vsebuje 600 i.e. FSH in LH.

Humani horionski gonadotropin (hCG), naraven hormon, ki ga je mogoče najti v urinu žensk po menopavzi, je prisoten v zdravilu Menopur in pripomore k učinku LH.

Humani menopavzni gonadotropin je pridobljen iz humanega urina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

videz praška: liofiliziran bel do sivobel prašek v obliki skupka

videz vehikla: bistra in brezbarvna raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Menopur je indicirano za zdravljenje neplodnosti v naslednjih kliničnih okoliščinah:

- Anovulacija (vključno z boleznijo policističnih jajčnikov (PCOD - *polycystic ovarian disease*)) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifenijevim citratom.
- Kontrolirana hiperstimulacija jajčnikov za indukcijo razvoja več foliklov za postopke asistirane reprodukcije (ART - *assisted reproductive technologies*) (npr. zunajtelesna oploditev/prenos zarodkov v maternico (IVF/ET - *in vitro fertilisation/embryo transfer*), prenos gamete v jajcevod (GIFT - *gamete intra-fallopian transfer*) in neposredni vnos semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI - *intracytoplasmic sperm injection*)).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Menopur se sme uvesti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem težav s plodnostjo.

#### Odmerjanje

Odziv jajčnikov na eksogene gonadotropine se od ženske do ženske zelo razlikuje. Zaradi tega ni mogoče določiti enotne odmerne sheme. Odmerjanje mora biti zato prilagojeno individualno, odvisno od odziva jajčnikov. Zdravilo Menopur se lahko uporablja samo ali v kombinaciji z agonistom ali antagonistom gonadoliberina (GnRH – *Gonadotropin Releasing Hormone*). Priporočila za odmerjanje in trajanje zdravljenja se lahko spreminjajo glede na dejansko uporabljeni protokol zdravljenja.

#### **Ženske z anovulacijo (vključno z boleznijo policističnih jajčnikov):**

Namen zdravljenja z zdravilom Menopur je razvoj posameznega Graafovega folikla, iz katerega se bo po aplikaciji humanega horionskega gonadotropina (hCG – *Human Chorionic Gonadotropin*) sprostil oocit.

Zdravljenje z zdravilom Menopur je treba začeti v prvih 7 dneh menstruacijskega cikla. Priporočeni začetni odmerek zdravila Menopur je 75–150 i.e. na dan. Zdravljenje z začetnim odmerkom mora trajati najmanj 7 dni. Na osnovi kliničnega spremljanja (vključno z ultrazvočnim pregledom jajčnikov, samim ali v kombinaciji z določanjem vrednosti estradiola) je treba nadaljnje odmerke prilagoditi glede na odziv pri posamezni bolnici. Odmerka se ne sme prilagajati pogosteje kot vsakih 7 dni. Priporočeno povečanje odmerka pri posamezni prilagoditvi je 37,5 i.e. in ne sme preseči 75 i.e. Največji dnevni odmerek ne sme biti večji od 225 i.e. Če pri bolnici po 4 tednih zdravljenja ni ustreznega odziva, je treba ta cikel zdravljenja opustiti in bolnica naj pri naslednjem ciklu zdravljenja začne z višjim začetnim odmerkom kot je bil uporabljen pri opuščnem ciklu.

Ko je dosežen optimalni odziv, mora bolnica 1 dan po zadnji aplikaciji zdravila Menopur prejeti eno injekcijo hCG, in sicer od 5.000 do 10.000 i.e. Priporočljivo je, da ima bolnica spolni odnos na dan injiciranja hCG in naslednji dan. Druga možnost je intrauterina inseminacija. Če je odziv na zdravljenje z zdravilom Menopur prekomeren, je treba zdravljenje prekiniti. V tem primeru bolnica ne sme prejeti hCG (glejte poglavje 4.4) in mora uporabljati mehansko metodo kontracepcije oz. do začetka naslednje menstrualne krvavitve ne sme imeti spolnih odnosov.

#### **Ženske, pri katerih se izvaja kontrolirana hiperstimulacija jajčnikov za razvoj več foliklov za postopke asistirane reprodukcije:**

V protokolu s supresijo z agonisti GnRH, je treba zdravljenje z zdravilom Menopur začeti približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom. V protokolu s supresijo z antagonistom GnRH je treba zdravljenje z zdravilom Menopur začeti 2. ali 3. dan menstruacijskega ciklusa. Priporočeni začetni odmerek zdravila Menopur je od 150 do 225 i.e. na dan, ki ga mora bolnica prejemati najmanj prvih 5 dni zdravljenja. Na podlagi kliničnega spremljanja (vključno z ultrazvočnim pregledom jajčnikov, samim ali v kombinaciji z določanjem vrednosti estradiola) je treba nadaljnje odmerjanje prilagoditi glede na odziv pri posamezni bolnici in ne sme preseči 150 i.e. na prilagoditev. Največji uporabljeni dnevni odmerek ne sme biti večji od 450 i.e.; v večini primerov ni priporočljiva več kot 20-dnevna uporaba.

Ko primerno število foliklov doseže ustrezno velikost, mora bolnica za indukcijo dokončnega dozoretja foliklov pred odvzemom oocitov prejeti eno injekcijo do 10.000 i.e. hCG. Bolnico je treba natančno spremljati še vsaj 2 tedna po aplikaciji hCG. Če je odziv na zdravljenje z zdravilom Menopur prekomeren, je treba zdravljenje prekiniti. V tem primeru bolnica ne sme prejeti hCG (glejte poglavje 4.4) in mora uporabljati mehansko metodo kontracepcije oz. do začetka naslednje menstrualne krvavitve ne sme imeti spolnih odnosov.

#### Ledvična/jetrna okvara

Bolnice z okvarami ledvic ali jeter niso bile vključene v klinično preskušanje (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Menopur ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

### Način uporabe

Zdravili Menopur 600 i.e. in Menopur 1200 i.e. sta po pripravi s priloženim vehiklom namenjeni za subkutano (s.c.) injiciranje. Priložena brizga je namreč namenjena samo subkutani (s.c.) uporabi. Prašek je pred uporabo potrebno pripraviti/rekonstituirati. Pripravljena raztopina je namenjena za večkratno injiciranje in je uporabna do 28 dni.

### Splošno

Izoginiti se je treba stresanju. Raztopine se ne sme uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Menopur je kontraindicirano pri ženskah:

- ki so preobčutljive na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ki imajo tumorje hipofize ali hipotalamusa,
- ki imajo karcinom na jajčniku, maternici ali dojki,
- ki so noseče ali dojijo,
- ki imajo ginekološke krvavitve neznane etiologije,
- ki imajo ciste na jajčnikih ali zvečanje jajčnikov, ki ni posledica policistične bolezni jajčnikov.

V naslednjih primerih je ugoden izid zdravljenja malo verjeten, zato naj se zdravila Menopur ne uporabljata:

- primarna insuficienca jajčnikov,
- malformacije spolnih organov, ki niso združljive z nosečnostjo,
- maternični miomi, ki niso združljivi z nosečnostjo.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Menopur je močno gonadotropno zdravilo, ki ima lahko blage do hude neželene učinke. Zdravilo se sme uporabljati le pod nadzorom zdravnika, ki ima veliko izkušenj s težavami, povezanimi z neplodnostjo in njihovim zdravljenjem.

Gonadotropinsko zdravljenje terja od zdravnika in sodelujočega zdravstvenega osebja določen vložek časa in zahteva reden nadzor odziva jajčnikov z ultrazvokom samim ali po možnosti v kombinaciji z merjenjem koncentracije estradiola. Odziv na uporabo humanega menopavzalnega gonadotropina se med bolnicami občutno razlikuje in nekatere bolnice se nanj lahko slabše odzovejo. Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek glede na cilj zdravljenja.

Prvo injiciranje zdravila Menopur je treba opraviti pod neposrednim zdravniškim nadzorom.

Pred začetkom zdravljenja je treba ustrezno razjasniti vzroke za neplodnost para in oceniti morebitne kontraindikacije za nosečnost. Bolnice je treba preiskati zlasti glede hipotiroidizma, adrenokortikalne insuficience, hiperprolaktinemije in hipofiznih ali hipotalamičnih tumorjev in ta stanja ustrezno specifično zdraviti.

Pri bolnicah, pri katerih se izvaja stimulacija folikelske rasti za postopke asistirane reprodukcije ali pri neplodnosti zaradi anovulacije, se lahko pojavita zvečanje ali hiperstimulacija jajčnikov. Z upoštevanjem priporočil za odmerjanje in načina uporabe zdravila Menopur ter s skrbnim nadzorovanjem terapije se pojavnost takšnih dogodkov zmanjša na najmanjšo možno mero. Točno interpretacijo indeksov razvoja in dozoretja foliklov mora opraviti zdravnik, izkušen na področju interpretiranja relevantnih testov.

### **Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (SHSJ)**

SHSJ je medicinski zaplet, ki se razlikuje od nezapletenega zvečanja jajčnikov. SHSJ je sindrom, ki se lahko pokaže z naraščajočimi stopnjami izrazitosti. Obsega občutno zvečanje jajčnikov, visoko serumsko raven spolnih steroidov in zvečanje žilne permeabilnosti, ki lahko povzroči kopičenje tekočine v peritonealni, plevralni in redko v perikardialni votlini.

V hudih primerih SHSJ se lahko pojavijo naslednji simptomi: bolečine v trebuhu, napihnjenost trebuha, močno zvečanje jajčnikov, povečanje telesne mase, dispneja, oligurija in gastrointestinalni simptomi, npr. navzea, bruhanje in driska. Klinični pregled lahko pokaže hipovolemijo, hemokoncentracijo, neravnovesje elektrolitov, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks, akutni pljučni distres in trombembolične dogodke.

Čezmeren odziv jajčnikov na zdravljenje z gonadotropini le redko povzroči SHSJ, razen če za sprožitev ovulacije ni uporabljen hCG. Zato je v primerih hiperstimulacije jajčnikov pametno zadržati uporabo hCG in bolnici svetovati, naj vsaj 4 dni nima spolnih odnosov oz. naj v tem času uporablja mehansko metodo kontracepcije. SHSJ lahko hitro (v 24 urah do nekaj dneh) napreduje v resen medicinski zaplet, zato je treba bolnice spremljati še vsaj dva tedna po uporabi hCG.

Z upoštevanjem priporočil za odmerjanje in načina uporabe zdravila Menopur ter skrbnim nadzorovanjem terapije se pojavnost hiperstimulacije jajčnikov in mnogoplodne nosečnosti zmanjša na najmanjšo možno mero (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Aspiracija foliklov pred ovulacijo lahko pri postopkih asistiranе reprodukcije zmanjša pojav hiperstimulacije.

SHSJ utegne biti hujši in dolgotrajnejši, če pride do nosečnosti. Večinoma se SHSJ pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže vrh približno sedem do deset dni po zdravljenju. Ponavadi SHSJ izzveni spontano z začetkom menstruacije.

Če se pojavi hud SHSJ, je treba zdravljenje z gonadotropini (v kolikor to še traja) ustaviti, bolnico hospitalizirati in uvesti specifično zdravljenje za SHSJ.

Incidenca tega sindroma je večja pri bolnicah s policistično boleznijo jajčnikov.

### **Mnogoplodna nosečnost**

Z mnogoplodno nosečnostjo (zlasti številčnejšo) je povezano večje tveganje za neželene maternalne in perinatalne izide.

Pri bolnicah, pri katerih je opravljena indukcija ovulacije z gonadotropnimi hormoni, je pojavnost mnogoplodne nosečnosti večja kot pri ženskah, ki zanosijo po naravni poti. V večini primerov mnogoplodne nosečnosti gre za dvojčke. Da bi se tveganje za mnogoplodno nosečnost kar najbolj zmanjšalo, je treba odziv jajčnikov skrbno nadzirati.

Pri bolnicah, pri katerih se izvajajo postopki asistiranе reprodukcije, je tveganje za mnogoplodno nosečnost povezano predvsem s številom vnešenih embrijev, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Bolnico je treba pred začetkom zdravljenja opozoriti na možnost rojstva več otrok.

### **Izgube nosečnosti**

Incidenca izgub nosečnosti zaradi spontanih splavov je pri bolnicah, pri katerih se opravi stimulacija folikelske rasti za postopke asistiranе reprodukcije, večja kot pri normalni populaciji.

### **Ektopična nosečnost**

Pri ženskah, ki imajo v anamnezi bolezen jajcevodov, obstaja tveganje za pojav ektopične nosečnosti tako pri spontani zanositvi kot pri zdravljenju neplodnosti. Po oploditvi *in vitro* je opisana pojavnost ektopične nosečnosti od 2- do 5-odstotna, v primerjavi z 1- do 1,5-odstotno v splošni populaciji.

### **Neoplazme reproduktivnega sistema**

Pri ženskah, ki so bile zaradi neplodnosti zdravljene z različnimi režimi zdravljenja z zdravili, so bile opisane benigne in maligne neoplazme na jajčnikih in drugod na reprodukcijskem sistemu. Ni še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini zvečuje izhodiščno tveganje za te tumorje pri neplodnih ženskah.

### **Kongenitalne malformacije**

Prevalenca kongenitalnih malformacij je po postopkih asistirane reprodukcije morda malo večja kot po spontanem spočetju. Domnevno je to posledica razlik v starševskih lastnostih (npr. starost matere, značilnosti spermijev) in mnogoplodnih nosečnosti.

### **Trombembolični dogodki**

Pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, npr. osebna ali družinska anamneza, močno povečana telesna masa (indeks telesne mase  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) ali trombofilija, je tveganje za pojav venskih ali arterijskih trombemboličnih dogodkov med ali po zdravljenju z gonadotropini dodatno zvečano. Pri takšnih ženskah je treba koristiti uporabe gonadotropinov pretehtati v primerjavi s tveganji. Vendar je treba ob tem upoštevati, da tudi sama nosečnost zvečuje tveganje za trombembolične dogodke.

### **Zdravilo Menopur vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja z zdravilom Menopur pri ljudeh niso bile izvedene.

Čeprav izkušnje iz kontroliranih kliničnih raziskav ni, je mogoče pričakovati, da sočasna uporaba zdravila Menopur in klomifenijevega citrata stopnjuje folikelski odziv. Med uporabo agonista GnRH za desenzibilizacijo hipofize utegne biti za ustrezen folikelski odziv potreben večji odmerek zdravila Menopur.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Plodnost

Zdravilo Menopur je indicirano za uporabo pri neplodnosti (glejte poglavje 4.1).

### Nosečnost

Zdravilo Menopur je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Podatkov o uporabi humanega menopavznega gonadotropina pri nosečnicah ni oz. niso zadostni. Tudi študije na živalih, ki bi ocenile učinke zdravila Menopur med nosečnostjo niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Zdravilo Menopur je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, vendar ni verjetno, da bi zdravilo Menopur vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

V kliničnih raziskavah so bili med zdravljenjem z zdravilom Menopur najpogosteje poročani neželeni učinki sindrom hiperstimulacije jajčnikov (SHSJ), glavobol, bolečina v trebuhu, napihnjenost trebuha in bolečina na mestu injiciranja. V nobenem primeru njihova incidenca ni bila višja kakor 5 %.

Spodnja tabela prikazuje glavne neželene učinke pri ženskah, zdravljenih z zdravilom Menopur v kliničnih raziskavah, po telesnih sistemih in pogostnosti. Poleg tega so neželeni učinki, ki so bili opaženi po začetku trženja zdravila, navedeni v skupini z neznano pogostnostjo.

Organski sistem	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana pogostnost
Očesne bolezni				motnje vida <sup>a</sup>
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, napihnjenost trebuha, slabost	bruhanje, neprijeten občutek v trebuhu, driska		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja <sup>b</sup>	utrujenost		zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije <sup>c</sup>
Preiskave				povečanje telesne mase
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletna bolečina <sup>d</sup>
Bolezni živčevja	glavobol	omotica		
Motnje reprodukcije	SHSJ <sup>e</sup> , medenična bolečina <sup>f</sup>	ciste na jajčnikih, težave na predelu prsi <sup>g</sup>		torzija ovarija <sup>e</sup>
Bolezni kože in podkožja			akne, izpuščaj	srbenje, urtikarija
Žilne bolezni		vročinski obliv		trombembolija <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Po prihodu zdravila na trg so poročali o posameznih primerih motenj vida kot so začasna amavroza, dvojni vid, midriaza, skotom, fotopsija, plavajoče motnje v steklovini, zamegljenost in poslabšanje vida.

<sup>b</sup> Najpogosteje poročana reakcija na mestu injiciranja je bolečina na mestu injiciranja.

<sup>c</sup> O primerih lokaliziranih in generaliziranih alergijskih reakcij, vključno z anafilaktično reakcijo, skupaj s povezano simptomatiko, so poročali redko.

<sup>d</sup> Mišično-skeletna bolečina vključuje artralgijsko, bolečine v hrbtenici, bolečine v vratu in bolečine v okončinah.

<sup>e</sup> V kliničnih raziskavah z zdravilom Menopur so poročali o gastrointestinalnih simptomih povezanih s SHSJ, kot so napihnjenost in neprijeten občutek v trebuhu, slabost, bruhanje, driska. Poročali so, da se lahko kot redek zaplet v primerih hudega SHSJ pojavi nabiranje tekočine v trebušni in medenični votlini, plevralni izliv, dispneja, oligurija, tromboembolični dogodki in torzija ovarija.

<sup>f</sup> Medenična bolečina vključuje bolečino v jajčnikih in jajcevodih.

<sup>g</sup> Težave na predelu prsi vključujejo boleče prsi, občutljivost prsi, neprijeten občutek v prsih, boleče bradavice in zatekle prsi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Učinki prevelikega odmerjanja niso znani, vendar je mogoče pričakovati sindrom hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gonadotropni hormoni in drugi spodbujevalci ovulacije, oznaka ATC: G03GA02

Humani horionski gonadotropin (hCG), naraven hormon, ki ga je mogoče najti v urinu žensk po menopavzi, je prisoten v zdravilu Menopur in pripomore k učinku LH.

Humani menopavzni gonadotropin (ustreza aktivnosti folikulotropina (FSH) in luteotropina (LH)) pri ženskah, ki nimajo primarne insuficience jajčnikov, izzove rast in razvoj foliklov v jajčnikih ter nastajanje gonadnih steroidov. V zgodnji folikulogenezi je FSH primarni spodbujevalec nastanka in zorenja foliklov, LH pa je pomemben pri ovarijski steroidogenezi in je vpleten v fiziološke procese, ki vodijo do nastanka

zrelih pre-ovulacijskih (Graafovih) foliklov. Folikularno rast je mogoče stimulirati s FSH v popolni odsotnosti LH, a ti folikli so nenormalno razviti; pojavijo se nizke vrednosti estradiola in nezmožnost tvorbe rumenega telesca ob normalnem ovulacijskem dražljaju.

Skladno z delovanjem LH pri spodbujanju steroidogeneze, spremlja zdravljenje z zdravilom Menopur višja koncentracija estradiola kot zdravljenje z rekombinantnimi pripravki FSH pri IVF/ICSI ciklih z vključeno supresijo. To je treba upoštevati pri spremljanju odziva bolnice na podlagi koncentracije estradiola. Pri stimulaciji ovulacije anovulacijskih bolnic z uporabo nizko-odmernih protokolov, razlike v koncentracijah estradiola niso bile ugotovljene.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične značilnosti FSH v zdravilu Menopur so dokumentirane. Po 7 dneh ponavljajoče uporabe 150 i.e. zdravila Menopur pri zdravih prostovoljkah (s predhodno supresijo) je bila najvišja koncentracija FSH v plazmi  $C_{max}$  (korigirana za izhodišče) (povprečje  $\pm$  SD)  $8,9 \pm 3,5$  i.e./l po subkutani in  $8,5 \pm 3,2$  i.e./l po intramuskularni uporabi. Pri obeh načinih uporabe je bila najvišja koncentracija FSH dosežena v 7 urah ( $T_{max}$ ). Po ponavljajoči uporabi se je FSH izločil z razpolovnim časom ( $T_{1/2}$ ) (povprečje  $\pm$  SD)  $30 \pm 11$  ur po subkutani in  $27 \pm 9$  ur po intramuskularni uporabi. Čeprav individualne krivulje koncentracije LH po času kažejo zvišanje koncentracije LH po odmerjanju zdravila Menopur, je razpoložljivih podatkov premalo, da bi omogočali farmakokinetično analizo.

Humani menopavzni gonadotropin se primarno izloča skozi ledvice.

Farmakokinetike zdravila Menopur pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso raziskovali.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za ljudi, ki ne bi bilo znano že iz obsežnih kliničnih izkušenj.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja z namenom, da se ocenijo učinki uporabe zdravila Menopur med nosečnostjo in po porodu, niso bile izvedene, ker ni ustreznih indikacij za uporabo zdravila Menopur v teh obdobjih.

Zdravilo Menopur vsebuje naravne hormone, zato se pričakuje, da ni genotoksičen. Študije kancerogenega potenciala niso bile izvedene, ker je zdravilo indicirano le za kratkotrajno zdravljenje.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### **Prašek:**

Laktoza monohidrat, polisorbit 20 (E432), natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339) za uravnavanje pH, koncentrirana fosforjeva (V) kislina (E338) za uravnavanje pH.

#### **Vehikel:**

Metakrezol, voda za injekcije.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Menopur se v isti brizgi ne sme mešati z drugimi zdravili razen z zdravilom Bravelle, ki je zdravilo podjetja Ferring in vsebuje urofolitropin (FSH). Študije kažejo, da se pri sočasni uporabi zdravila Menopur in zdravila Bravelle pričakovano biološko delovanje ne spremeni pomembneje.



### 6.3 Rok uporabnosti

Prašek: 3 leta

Vehikel: 3 leta

Po pripravi lahko raztopino shranjujete do 28 dni pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja pripravljene raztopine glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Menopur 600 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

Prašek: 2 ml steklena viala (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom in zaporko.

Vehikel: 1 ml napolnjene injekcijske brizge (steklo tipa I) z gumijastim pokrovčkom na koncu in gumijastim tesnilom na batu.

Zdravilo Menopur 600 i.e. je pakirano v škatli, ki vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno brizgo z vehiklom za pripravo, 1 iglo za pripravo in 9 brizg za enkratno uporabo za injiciranje, ki so umerjene s FSH/LH enotami in že imajo nameščene igle.

Menopur 1200 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

Prašek: 2 ml steklena viala (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom in zaporko.

Vehikel: 1 ml napolnjene injekcijske brizge (steklo tipa I) z gumijastim pokrovčkom na koncu in gumijastim tesnilom na batu.

Zdravilo Menopur 1200 i.e. je pakirano v škatli, ki vsebuje 1 vialo s praškom, 2 napolnjeni brizgi z vehiklom za pripravo, 1 iglo za pripravo in 18 brizg za enkratno uporabo za injiciranje, ki so umerjene z FSH/LH enotami in že imajo nameščene igle.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek lahko rekonstituirate le s priloženim vehiklom.

Na napolnjeno brizgo pritrdite iglo za pripravo (rekonstitucijo). V vialo s praškom iztisnite celotno vsebino napolnjene brizge z vehiklom. Pred uporabo je potrebno prašek zdravila Menopur 600 i.e. rekonstituirati z eno napolnjeno brizgo z vehiklom, prašek zdravila Menopur 1200 i.e. pa z dvema. Prašek se bo hitro raztopil in nastala bo bistra raztopina. Če raztopina ni bistra, vialo nežno vrtite med dlanmi, dokler raztopina ne postane bistra. Izogniti se je treba stresanju.

Brizge za injiciranje so umerjene s FSH/LH enotami in sicer od 37,5 do 600 i.e. in imajo že nameščene igle.

V skladu s predpisanim odmerkom iz vialo izvlecite ustrezno količino pripravljene raztopine in zdravilo nemudoma aplicirajte. En mililiter pripravljene raztopine zdravil Menopur 600 i.e. in Menopur 1200 i.e. vsebuje 600 i.e. FSH in LH.

Vsaka pripravljena viala zdravil Menopur 600 i.e. in Menopur 1200 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje je namenjena le za enega bolnika.

Splošno

Raztopine se ne sme uporabiti, če vsebuje delce ali če ni bistra.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Nemčija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/00994/003-004

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. 2. 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 3. 8. 2009

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 6. 2021