

Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MENOPUR 1200 I.E. – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Menotropin

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält hochgereinigtes Menotropin (humanes Menopausengonadotropin, HMG) entsprechend 1200 I.E. FSH und 1200 I.E. LH.

1 ml der fertigen Injektionslösung enthält 600 I.E. FSH und 600 I.E. LH.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: ca. 0,05 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weiß bis cremefarbig

Lösungsmittel: klar und farblos, pH-Wert 5,0 bis 8,0

Fertige Injektionslösung: klar

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MENOPUR ist zur Behandlung der weiblichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt:

- Anovulation, inklusive polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS), oder bedingt durch hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz, zur Stimulation des Follikelwachstums bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifenzitrat nicht ansprechen.
- Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zur Entwicklung multipler Follikel im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin (ART) [z.B.: in-vitro-Fertilisation/Embryotransfer (IVF/ET), Gameten-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)].

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit MENOPUR sollte unter Aufsicht eines in der Sterilitätstherapie erfahrenen Arztes durchgeführt werden.

Dosierung:

Die Dosierungsempfehlungen gelten für die intramuskuläre und subkutane Anwendung.

Es bestehen große interindividuelle Unterschiede in der Wirkung von exogen zugeführten Gonadotropinen auf die Ovarien. Daher sind allgemeine Dosisempfehlungen nicht möglich. Die Dosierung muss individuell auf das ovarielle Ansprechen abgestimmt werden und durch Ultraschalluntersuchungen der Ovarien und Östradiolbestimmungen regelmäßig kontrolliert werden. MENOPUR kann allein oder in Kombination mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-

Agonisten oder -Antagonisten gegeben werden. Empfehlungen zur Dosierung und Behandlungsdauer sind vom jeweiligen Behandlungsprotokoll abhängig.

Frauen mit Anovulation (einschl. PCOS)

Die Dosierung von HMG zur Induktion des Follikelwachstums bei hypogonadotropen Frauen ist individuell unterschiedlich.

Ziel der Behandlung ist die Entwicklung eines einzelnen Graaf'schen Follikels, woraus die Eizelle nach der Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) freigesetzt wird.

Die Behandlung sollte innerhalb der ersten 7 Tage nach einer spontanen oder induzierten Blutung begonnen werden.

Im Allgemeinen wird die Behandlung mit 75 bis 150 I.E. HMG intramuskulär oder subkutan pro Tag begonnen. Die weitere Behandlung soll individuell an die Ergebnisse der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen (einschl. Ultraschall, vorzugsweise zusammen mit der Messung der Östradiolwerte) angepasst werden. Wenn die ovarielle Reaktion ausbleibt, kann die Dosierung allmählich gesteigert werden, bis eine Zunahme der Östradiolsekretion bzw. ein Follikelwachstum feststellbar ist. Dosisanpassungen sollten höchstens alle 7 Tage erfolgen, in Einzelschritten von 37.5 I.E. bis maximal 75 I.E. Die maximale tägliche Dosis sollte 225 I.E. nicht überschreiten. Die Verabreichung von HMG wird bis zum Erreichen des präovulatorischen Östradiolserumspiegels aufrechterhalten. Falls nach 4 Wochen kein genügender Therapieerfolg erreicht wird, soll die Behandlung abgebrochen werden. Ein neuer Behandlungszyklus sollte mit einer höheren Anfangsdosis eingeleitet werden.

Sobald eine vollständige Follikelreifung erreicht ist (Follikeldurchmesser im Ultraschall von 18-20 mm, Gesamtöstrogenausscheidung im Harn 70-150 Mikrogramm/24h oder Serumöstrogenspiegel von 500-800 Pikogramm/ml) werden zur Ovulationsauslösung 1 Tag nach der letzten HMG-Gabe einmalig 5000 oder 10 000 I.E. hCG i.m. injiziert. Ein Tag nach der hCG-Gabe sollte der Geschlechtsverkehr vollzogen oder eine intrauterine Insemination (IUI) vorgenommen werden.

Eine ungewollte Überstimulierung der Ovarien kann nach individuell zu hoher HMG-Dosierung durch die nachfolgende hCG-Gabe ausgelöst werden (siehe auch 4.4. Warnhinweise und 4.9. Überdosierung). Bei zu hohen Östrogenspiegeln oder beim Nachweis mehrerer großer Follikel im Ultraschall sollte daher die Therapie wegen des Risikos einer Überstimulation abgebrochen und kein hCG verabreicht werden. Die Patientin sollte bis zum Eintreten der nächsten Menstruationsblutung nicht-hormonelle Kontrazeptiva verwenden oder auf Geschlechtsverkehr verzichten.

Frauen mit kontrollierter ovarieller Hyperstimulation zur Entwicklung multipler Follikel im Rahmen einer assistierten Reproduktionsbehandlung (ART)

In einem Protokoll mit Downregulation durch GnRH-Agonisten sollte die MENOPUR-Therapie ca. 2 Wochen nach dem Beginn der Agonisten-Behandlung einsetzen. Die empfohlene Anfangsdosis mit MENOPUR liegt bei 150 - 225 I.E. täglich. Diese sollte mindestens in den ersten 5 Tagen nicht verändert werden. Die weitere Behandlung soll individuell an die Ergebnisse der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen (einschl. Ultraschall, zusammen mit der Messung der Östradiolwerte) angepasst werden. Eine Dosiserhöhung sollte 150 I.E. pro Schritt nicht überschreiten. Die maximale Tagesdosis sollte nicht höher als 450 I.E. sein. Generell sollte die Behandlung 20 Tage nicht überschreiten.

Bei Protokollen ohne Downregulation sollte die Therapie mit MENOPUR am 2. oder 3. Tag des Menstruationszyklusses beginnen. Es wird empfohlen, das gleiche Dosierungs- und Anwendungsschema wie für Protokolle mit Downregulation durch GnRH-Agonisten zu verwenden.

Ist eine optimale Reaktion erreicht, sollte eine einmalige Injektion von 5.000 I.E. bis zu 10.000 I.E. hCG gegeben werden, um die folliculäre Reifung bis zur Oozytenentnahme zu stimulieren. Die Patientinnen sollten nach der hCG-Gabe für die Dauer von mindestens 2 Wochen engmaschig kontrolliert werden. Wenn die Patientin übermäßig auf MENOPUR anspricht, sollte die Behandlung abgebrochen und kein hCG gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Patientin sollte bis zum Eintreten der nächsten Menstruationsblutung nicht-hormonelle Kontrazeptiva verwenden oder auf Geschlechtsverkehr verzichten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Es gibt keine Indikation zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung:

Zur intramuskulären oder subkutanen Anwendung.

MENOPUR 1200 I.E. wird nach Zubereitung mit dem beigefügten Lösungsmittel intramuskulär oder subkutan injiziert.

Die Injektionslösung sollte unmittelbar vor der Behandlung hergestellt werden. Für MENOPUR 1200 I.E. wird das Pulver mit den **zwei** bereitgestellten Lösungsmittelspritzen aufgelöst. Die Injektionslösung reicht für mehrere Anwendungen und soll innerhalb von maximal 28 Tagen aufgebraucht werden. Die Verabreichung erfolgt in täglichen Einzeldosisgaben. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der entsprechenden Indikation.

Vermeiden Sie heftiges Schütteln der Lösung. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie trüb ist oder Partikel enthält.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Schwangerschaft, Stillzeit,
- Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf ein polyzystisches Ovarialsyndrom zurückzuführen sind,
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache,
- Uterus-, Ovar- und Brusttumore,
- Tumore des Hypothalamus und der Hypophyse,
- primäre Ovarialinsuffizienz,
- Missbildung der Sexualorgane oder massive Myome, die eine Schwangerschaft ausschließen,
- Bei vorzeitiger Menopause.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

MENOPUR ist eine potente gonadotrope Substanz und kann zu milden bis schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Die Behandlung mit MENOPUR darf nur von Spezialisten auf dem Gebiet der Infertilität vorgenommen werden. Die erste Injektion von MENOPUR sollte unter Aufsicht eines Arztes vorgenommen werden.

Die Behandlung mit Gonadotropinen verlangt einen wesentlichen zeitlichen Einsatz des Arztes und des medizinischen Personals, insbesondere bei der regelmäßigen Überwachung der ovariellen Reaktion mittels Ultraschall, in Kombination mit Messungen des Serum-Östradiols. Es bestehen große interindividuelle Unterschiede in der Wirkung von exogen zugeführten Gonadotropinen auf die Ovarien, bei einigen Patientinnen fehlt die Wirkung fast ganz. Es sollte daher immer die niedrigste wirksame Dosis angewandt werden.

Vor Beginn der Behandlung ist es wichtig, die Ursache der Infertilität genau zu überprüfen und mögliche Gegenanzeigen (siehe 4.3.) auszuschließen. Bei Vorliegen von unbehandelten Funktionsstörungen der Schilddrüse und Nebennierenrinde, bei Hyperprolaktinämie und bei Tumoren der Hypophyse oder des Hypothalamus sollten die Patienten dahingehend untersucht und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden.

Bei Frauen, die sich einer Stimulation des Follikelwachstums unterziehen, kann eine Vergrößerung der Ovarien oder ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten. Das Einhalten der verschriebenen MENOPUR-Dosis und eine engmaschige Überwachung der Behandlung können die Häufigkeit solcher Ereignisse und das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften reduzieren.

MENOPUR enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „Natrium-frei“.

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) unterscheidet sich wesentlich von einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien. Das OHSS kann sich in ansteigenden Schweregraden manifestieren. Es umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, erhöhten Steroidwerte im Serum und einer verstärkten vaskulären Permeabilität, welche zu Ansammlung von Flüssigkeit im Peritoneum, in der Pleura und selten im Perikard führt.

Folgende Symptome werden bei einem OHSS beobachtet: Unterleibsschmerzen, Blähungen im Abdomen, starke Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome wie Nausea, Erbrechen und Diarrhoe. Bei der klinischen Untersuchung können Hypovolämie, Hämokonzentration, Elektrolytverschiebungen, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse und Thromboembolien beobachtet werden.

Eine übermäßige ovarielle Reaktion auf die Gabe von Gonadotropinen führt selten zu einem OHSS, sofern kein hCG zur Ovulationsauslösung verabreicht wird. Bei Frauen mit einer Überstimulierung darf daher kein hCG zur Ovulationsauslösung verabreicht werden, und sie sollen angewiesen werden, auf Geschlechtsverkehr für mindesten 4 Tage zu verzichten oder mechanische Kontrazeption anzuwenden. Da sich ein OHSS in kurzer Zeit (24 Stunden bis mehrere Tage) zu einem schwerwiegenden Krankheitsbild entwickeln kann, sollten die Patientinnen bis mindestens 2 Wochen nach der hCG-Gabe überwacht werden.

Ein OHSS kann sich intensivieren, wenn eine Schwangerschaft eintritt. In den meisten Fällen tritt ein OHSS erst nach Beendigung der HMG-Behandlung auf und erreicht den höchsten Schweregrad 7 bis 10 Tage danach. Der Eintritt der Menstruationsblutung führt in der Regel zum spontanen Abklingen der Symptome.

Wenn ein schwerwiegendes OHSS auftritt, sollte die Gonadotropin-Behandlung - falls noch nicht geschehen - abgebrochen, die Patientin ins Krankenhaus eingewiesen und eine spezielle OHSS Behandlung begonnen werden.

Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt OHSS häufiger auf.

Adnexale Torsion (als Komplikation einer Ovarialvergrößerung) wurde beschrieben.

Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, welche sich einer Stimulation des Follikelwachstums unterziehen, ist das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft erhöht. Die Patienten sollten vor dem Beginn der Behandlung auf dieses Risiko hingewiesen werden.

Mehrlingsschwangerschaften erhöhen das Risiko perinataler und mütterlicher Komplikationen. Um diese Risiken zu reduzieren, ist eine strenge Überwachung der ovariellen Reaktion erforderlich.

Verlust der Schwangerschaft

Bei Patientinnen, welche sich einer Stimulation des Follikelwachstums unterziehen, ist das Risiko von Schwangerschaftsabbrüchen oder Fehlgeburten erhöht.

Ektopische Schwangerschaften

Bei Patientinnen mit Erkrankungen der Eileiter ist die Häufigkeit von extrauterinen Schwangerschaften erhöht. In IVF-Zyklen liegt die Prävalenz bei 2-5%, verglichen mit 1-1,5% in der Normalbevölkerung.

Tumoren der Fortpflanzungsorgane

Über das Vorkommen von benignen und malignen Tumoren in den Ovarien und anderen Fortpflanzungsorganen bei Frauen, welche sich mehrerer Sterilitätsbehandlungen unterzogen hatten, wurde berichtet. Es steht noch nicht fest, ob die Gonadotropin-Behandlung infertiler Frauen das entsprechende Risiko erhöht.

Angeborene Missbildungen

Die Prävalenz angeborener Missbildungen nach ART kann im Vergleich zu spontaner Empfängnis leicht erhöht sein. Dies ist vermutlich auf unterschiedliche elterliche Vorbelastungen (z.B. Alter der Mutter, Spermieigenschaften) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen, wie familiäre Anamnese, Adipositas (BMI >30 kg/m²) oder Thrombophilie ist das Risiko, während oder nach einer Gonadotropin-Behandlung an venösen oder arteriellen thromboembolischen Komplikationen zu erkranken, erhöht. In solchen Fällen muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis sorgfältig geklärt werden. Es ist in Betracht zu ziehen, dass bereits die Schwangerschaft selbst das Risiko für Thromboembolien erhöht.

Die Anwendung des Arzneimittels MENOPUR kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien beim Menschen durchgeführt.

Obwohl es keine klinischen Erfahrungen gibt, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von MENOPUR und Clomifenzitrat die folliculäre Reifung verstärken kann. Bei Verwendung eines GnRH-Agonisten zur hypophysären Desensibilisierung kann eine höhere Dosis von MENOPUR erforderlich sein, um eine ausreichende folliculäre Reifung zu erreichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

MENOPUR ist zur Behandlung der Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

Schwangerschaft

MENOPUR ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es gibt keine oder begrenzte Daten zur Anwendung von MENOPUR bei schwangeren Frauen. Es wurden keine Tierversuche durchgeführt, um die Auswirkungen von MENOPUR während der Schwangerschaft zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

MENOPUR ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MENOPUR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit MENOPUR OHSS, Kopf- und Bauchschmerzen, abdominale Blähungen und Schmerzen an der Einstichstelle bei bis zu 5% der Patientinnen.

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen, die bei mit MENOPUR behandelten Patientinnen während klinischer Studien aufgetreten sind, unterschieden nach Organklasse und Häufigkeit. Nebenwirkungen, die während der Anwendung nach Marktzulassung beobachtet wurden, werden mit nicht bekannter Häufigkeit angegeben.

Die Behandlung mit HMG kann häufig zur Überstimulierung der Ovarien führen (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS), die meistens jedoch erst nach Gabe von hCG zur Ovulationsauslösung klinisch relevant wird. Dies kann zum Auftreten von großen Ovarialzysten, die zur Ruptur neigen, und zu intraabdominalen Blutungen führen (siehe auch 4.9 Überdosierung).

Bei ersten Anzeichen der Überstimulierung, die sich durch Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Gewichtszunahme und ovarielle Zysten bzw. palpable Vergrößerung manifestiert haben bzw. sonographisch erkennbar sind, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden sowie eine stationäre Aufnahme und sorgfältige Überwachung erfolgen (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie 4.9 Überdosierung).

Bei Eintritt einer Schwangerschaft können diese Nebenwirkungen verstärkt werden und langanhaltend und lebensbedrohlich sein.

Bei schwerer Überstimulation können durch eine Zunahme der vaskulären Permeabilität Aszites, Hydrothorax, Oligurie, Hypotension und thromboembolische Phänomene auftreten.

Unter der Behandlung mit HMG treten ungewollte Mehrlingsschwangerschaften und extrauterine Schwangerschaften häufiger auf.

MedDRA Organklasse	Häufig (≥ 1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/1.00)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augenerkrankungen				Sehstörungen ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchkrämpfe, abdominale Blähungen	Erbrechen, abdominale Beschwerden, Diarrhö		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Rötung, Schmerz, Schwellung und Juckreiz an der Einstichstelle ^b	Fatigue		Fieber, Malaise
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeits reaktionen ^c , Bildung von Antikörpern
Untersuchungen				Gewichtszunahme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				muskuloskelettale Schmerzen ^d
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	OHHS ^e , Unterleibsschmerzen ^f	Ovarialzysten, Gynäkomastie, Brustbeschwerden ^g		Ovarialtorsion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Akne, Hautausschlag	Pruritus, Urticaria
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung		Thromboembolie ^e

^a Vereinzelt Fälle von temporärer Amaurose, Diplopie, Mydriasis, Skotom, Photopsie, Mouches volantes, verschwommenes Sehen und Sehbehinderungen wurden bei Anwendung nach Marktzulassung beobachtet.

^b Die am häufigsten beobachtete Reaktion an der Injektionsstelle war Schmerz an der Injektionsstelle.

^c Fälle von lokalen oder generalisierten allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischen Reaktionen, zusammen mit zugehöriger Symptomatik wurden berichtet.

^d Muskuloskelettale Schmerzen beinhalten Arthralgie, Rücken- und Nackenschmerzen, und Schmerzen in den Extremitäten.

^e Gastrointestinale Symptome im Zusammenhang mit OHSS wie abdominale Blähungen und Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö wurden mit MENOPUR in klinischen Studien beobachtet. In schweren Fällen von OHSS wurden Aszites und Flüssigkeitsansammlung im Becken, Pleuraerguss, Dyspnoe, Oligurie, thromboembolische Ereignisse und Ovarialtorsion als seltene Komplikationen berichtet.

^f Unterleibsschmerzen umfassen ovarielle Schmerzen und Schmerzen der Adnexa uteri.

^g Brustbeschwerden umfassen Brustschmerzen, Brustspannen, schmerzende Brustwarzen und Schwellung der Brust.

In sehr seltenen Fällen kann die langfristige Anwendung von Menotropin zur Bildung von Antikörpern führen, wodurch die Behandlung wirkungslos wird.

Vereinzelt kann es unter der Behandlung mit HMG zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlägen, Muskel- und Gelenksschmerzen kommen. Schwere anaphylaktische Reaktionen, die entsprechende Notfallmaßnahmen erfordern, sind sehr selten, aber dennoch nicht auszuschließen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine ungewollte Überstimulierung der Ovarien kann nach individuell zu hoher HMG-Dosierung sowie durch die nachfolgende hCG-Gabe ausgelöst werden (siehe auch 4.4. Warnhinweise, 4.8. Nebenwirkungen) und zu einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (OHSS) führen. Im Falle einer Überstimulation ist die HMG-Gabe abubrechen und jede hCG-Gabe zu unterlassen.

Akute Phase:

Bei der leichten Überstimulierung (Grad I) mit leichter Vergrößerung der Ovarien, exzessiver Steroidsekretion und eventuellen abdominalen Beschwerden ist keine Therapie erforderlich, doch sollte die Patientin informiert und sorgfältig kontrolliert werden.

Bei Überstimulierung (Grad II) mit Ovarialzysten, Abdominalsymptomatik, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö ist eine klinische Überwachung und symptomatische Behandlung sowie ein Flüssigkeits- und Elektrolytersatz und falls nötig, eine Verabreichung von Analgetika angezeigt. Auf eine sich entwickelnde Hyperkaliämie ist zu achten.

Bei einer schweren Überstimulierung (Grad III) mit großen Ovarialzysten, Aszites, Hydrothorax, aufgetriebenem Abdomen, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Salzretention, Hämokonzentration, erhöhter Blutviskosität und erhöhter Thrombozytenaggregation mit der Gefahr von Thromboembolien ist eine Klinikeinweisung unabdingbar. Die Therapie hat wie bei der Grad II Überstimulierung zu erfolgen.

Stabilisierungsphase:

Einschränkung der Natrium-, Kalium- und Flüssigkeitszufuhr zur Einschränkung der Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen.

Rückbildungsphase:

Um ein drohendes Lungenödem zu verhindern, können im Gegensatz zur Akutphase Diuretika angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine

ATC-Code: G03GA02

In MENOPUR ist Menotropin (HMG) enthalten, das sich aus follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH) zusammensetzt. Zusätzlich ist humanes Choriongonadotropin (hCG) enthalten, das im postmenopausalen Urin vorkommt. Dieses Hormon trägt zur LH-Aktivität bei.

Menotropin, das sowohl FSH- als auch LH-Aktivität enthält, stimuliert Follikelwachstum und -entwicklung in den Ovarien sowie die gonadale Steroidproduktion bei Frauen ohne primäre ovarielle Störungen. FSH ist verantwortlich für Follikelentstehung und -wachstum in der frühen Follikelphase, während LH für die ovarielle Steroidentwicklung und präovulatorische Follikelreifung von Bedeutung ist. Das Follikelwachstum könnte ausschließlich durch FSH ohne LH stimuliert werden (z.B. bei hypogonadotropem Hypogonadismus), jedoch entwickeln sich die so entstandenen Follikel nicht optimal. Gleichzeitig liegen niedrige Östradiolspiegel vor, und es kann eine unzureichende Follikelreifung auftreten.

Aufgrund der Bedeutung der LH-Aktivität für die Stimulierung der Steroidsynthese sind die Östradiolspiegel bei der Behandlung mit MENOPUR höher als unter rekombinanten FSH-Produkten in downregulierten IVF/ICSI-Zyklen. Dieses sollte berücksichtigt werden, wenn das Ansprechen der Patientinnen anhand der Östradiolspiegel kontrolliert wird. Bei Protokollen mit niedrigdosierter Ovulationsinduktion bei anovulatorischen Patientinnen wurde kein Unterschied festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil von FSH in MENOPUR wurde untersucht. Nach 7-tägiger wiederholter Gabe von 150 I.E. MENOPUR bei downregulierten gesunden Frauen wurden maximale FSH-Plasmakonzentrationen (baseline-korrigiert) (mittlere \pm SD) von $8,9 \pm 3,5$ I.E./l bzw. $8,5 \pm 3,2$ I.E./l für die subkutane bzw. intramuskuläre Anwendung gemessen. Maximale FSH-Konzentrationen wurden innerhalb von 7 Stunden bei beiden Anwendungsarten erreicht. Nach wiederholter Anwendung wurde FSH mit einer Halbwertszeit (mittlerer \pm SD) von 30 ± 11 Stunden bzw. 27 ± 9 Stunden für die subkutane bzw. intramuskuläre Anwendung eliminiert. Obwohl die individuellen LH-Konzentrationen im Vergleich zu den Zeitkurven nach der Behandlung mit MENOPUR ansteigen, waren zu wenige Daten vorhanden, um eine pharmakokinetische Analyse zu erstellen.

Menotropin wird vorwiegend renal ausgeschieden.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von MENOPUR bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion wurden nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten zeigen keine besondere Gefährdung für Menschen. MENOPUR besteht aus natürlich vorkommenden Hormonen.

Reproduktionstoxizitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Es liegen keine Langzeit-Toxizitätsstudien zur Evaluierung eines möglichen kanzerogenen Potentials vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält Lactose-Monohydrat, Polysorbat 20, dibasisches Natriumphosphat-Heptahydrat und Phosphorsäure.

1 Fertigspritze mit 1 ml Lösungsmittel enthält Metacresol und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf MENOPUR nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze aufgezogen werden oder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver und Lösungsmittel: 3 Jahre

Fertige Injektionslösung: maximal 28 Tage verwenden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver und Lösungsmittel: Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

Fertige Injektionslösung: Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflasche aus farblosem Borosilikatglas (hydrolytische Klasse I) mit Gummistopfen und Flip-Off-Verschluss.

Lösungsmittel: Fertigspritze aus farblosem Borosilikatglas (hydrolytische Klasse I) mit Gummikappe und Kolben.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 2 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel, 1 Nadel zum Mischen, 18 graduierte Einmalspritzen mit Nadeln für die Anwendung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung darf nur das in den beigepackten Fertigspritzen enthaltene Lösungsmittel benutzt werden.

Für MENOPUR 1200 I.E. wird das Pulver mit den **zwei** bereitgestellten Lösungsmittelspritzen aufgelöst.

Befestigen Sie die Nadel an die Fertigspritze. Das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver einspritzen. Das Pulver löst sich sofort auf, es entsteht eine klare Lösung. Falls nicht, rollen Sie die Durchstechflasche sanft zwischen den Handflächen bis die Lösung klar wird. Vermeiden Sie starkes Schütteln.

Die Einmalspritzen für die Anwendung sind in FSH/LH Einheiten (IU) von 37,5 - 600 IU graduiert. Die dazu gehörenden Nadeln sind beigepackt. Ziehen Sie die verschriebene Dosis aus der Injektionslösung in die Spritze auf. 1 ml der fertigen Injektionslösung enthält 600 I.E. FSH und 600 I.E. LH.

Die fertige Injektionslösung darf nicht verwendet werden, falls sie trüb ist oder Partikel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H.

1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-30547

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten