1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Menopur Ferring 75 IU, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Menopur Ferring 600 IU, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Menopur Ferring 1200 IU, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Menopur Ferring 75 IU: De gereconstitueerde oplossing (1 ml) bevat 75 IU sterk gezuiverde menotrofine. Elke injectieflacon met poeder bevat hooggezuiverd menotrofine (humaan menopauzaal gonadotrofine, hMG) wat overeenkomt met 75 IU follikelstimulerend hormoon (FSH) bioactiviteit en 75 IU luteïniserend hormoon (LH) bioactiviteit.

Menopur Ferring 600 IU: De gereconstitueerde oplossing (1 ml) bevat 600 IU sterk gezuiverde menotrofine. Elke injectieflacon met poeder bevat hooggezuiverd menotrofine (humaan menopauzaal gonadotrofine, hMG) wat overeenkomt met 600 IU follikelstimulerend hormoon (FSH) bioactiviteit en 600 IU luteïniserend hormoon (LH) bioactiviteit.

Menopur Ferring 1200 IU: De gereconstitueerde oplossing (1 ml) bevat 600 IU sterk gezuiverde menotrofine. Elke injectieflacon met poeder bevat hooggezuiverd menotrofine (humaan menopauzaal gonadotrofine, hMG) wat overeenkomt met 1200 IU follikelstimulerend hormoon (FSH) bioactiviteit en 1200 IU luteïniserend hormoon (LH) bioactiviteit.

Menotrofine bevat follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH) en humaan choriongonadotrofine (hCG) afkomstig uit de urine van postmenopauzale vrouwen. hCG verkregen uit de urine van zwangere vrouwen kan worden toegevoegd om de vereiste totale LH-bioactiviteit te bereiken. Zie sectie 5.1.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.
Visueel uiterlijk van het poeder: gevriesdroogde, witte tot gebroken witte, gestolde massa.
Visueel uiterlijk van het oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing.
Menopur Ferring 75: het gemengde poeder en oplosmiddel heeft een pH-waarde van 5,0 -7,0 (vrijgavelimiet) en 5,0 - 8,0 (houdbaarheidslimiet)
Menopur Ferring 600 IU & 1200 IU: De pH van de gereconstitueerde oplossing is 6,0-8,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Menopur Ferring is geïndiceerd voor de behandeling van infertiliteit bij de vrouw in de volgende klinische gevallen:

- Anovulatie, inclusief polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS), bij vrouwen die niet hebben gereageerd op behandeling met clomifeencitraat.
- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie om meervoudige follikelgroei te induceren bij geassisteerde reproductietechnieken (ART) (zoals *in-vitro*-fertilisatie/embryo-overdracht (IVF/ET), gameet intra-fallopische overdracht (GIFT) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)).
- Stimulatie van de follikelgroei bij vrouwen met hypogonadotroop hypogonadisme.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Menopur Ferring moet worden gestart onder de controle van een arts met ervaring in de behandeling van fertiliteitsproblemen.

Dosering

De hieronder beschreven doseringsschema's zijn identiek voor SC- en IM-toediening.

Er bestaan grote interindividuele variaties in de respons van de ovaria op exogene gonadotrofines. Daarom is het onmogelijk een uniform doseerschema vast te stellen. De dosering moet dus individueel worden aangepast afhankelijk van de respons van de ovaria. Menopur Ferring kan alleen worden gebruikt of in combinatie met een gonadotrofine-vrijgiftehormoon (GnRH) agonist of antagonist.
Aanbevelingen over de dosering en duur van de behandeling kunnen veranderen afhankelijk van het gebruikte protocol.

Vrouwen met anovulatie (inclusief PCOS)

Het doel van de behandeling met Menopur Ferring is om een enkele Graafse follikel te ontwikkelen, waaruit de oöcyt zal worden vrijgemaakt na de toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG).

De behandeling met Menopur Ferring dient te worden gestart in de eerste 7 dagen van de menstruele cyclus. De aanbevolen startdosis bedraagt 37-75 IU, aan te passen volgens leeftijd, ovariële reserve, lichaamsgewicht en de vorige ovariële reactie op gonadotrofines. Deze startdosis wordt behouden gedurende minimaal 7 dagen.
De vervolgdosis moet worden vastgesteld in overeenstemming met de individuele respons van de patiënt, gebaseerd op klinische controle (inclusief ovariumechografie alleen of in combinatie met bepaling van de oestradiolspiegels). Wijziging van de dosis mag niet vaker dan iedere 7 dagen worden gemaakt. De aanbevolen dosisverhoging is 37,5 IU en mag zeker niet groter zijn dan 75 IU. De maximale dagelijkse dosis mag niet groter zijn dan 225 IU. Indien een patiënt onvoldoende respons vertoont na 4 weken behandeling, moet de cyclus worden afgebroken en moet de patiënt een nieuwe behandeling starten met een hogere startdosis dan bij de afgebroken cyclus.

Wanneer een optimale respons is verkregen, dient 1 dag na de laatste Menopur Ferring-injectie een enkele injectie van 5000 tot 10 000 IU hCG te worden gegeven. De patiënt wordt aanbevolen coïtus te hebben die dag en de dag volgend op de hCG-toediening. Als alternatief kan intra-uteriene inseminatie (IUI) worden uitgevoerd.
Indien een overmatige respons op Menopur Ferring is verkregen, moet de behandeling worden afgebroken en hCG worden onthouden (zie rubriek 4.4) en moet de patiënt een contraceptieve barrièremethode toepassen of zich onthouden van coïtus tot de volgende menstruatie is begonnen.

Vrouwen die gecontroleerde ovariumhyperstimulatie ondergaan voor meervoudige follikelontwikkeling bij geassisteerde reproductietechnieken (ART)

In een protocol waarin downregulatie met GnRH-agonisten werd toegepast, dient de behandeling met Menopur Ferring ongeveer 2 weken na aanvang van de agonistbehandeling te worden gestart. In een protocol waarin downregulatie met GnRH-antagonisten werd toegepast, dient de behandeling met Menopur Ferring te worden gestart op dag 2 of 3 van de menstruele cyclus. De aanbevolen startdosis van Menopur Ferring is 150 – 225 IU per dag gedurende ten minste de eerste 5 dagen van de behandeling. Een lagere startdosis kan nodig zijn bij vrouwen met een verhoogd risico op ovariële overstimulatie (bijvoorbeeld vrouwen met polycystisch ovarieel syndroom) of vrouwen met een laag lichaamsgewicht.
De vervolgdosis moet worden vastgesteld in overeenstemming met de individuele respons van de patiënt, gebaseerd op klinische controle (inclusief ovariumechografie alleen of in combinatie met bepaling van de oestradiolspiegels), en de dosiswijziging mag niet groter zijn dan 150 IU per aanpassing. De maximale dagelijkse dosis mag niet groter zijn dan 450 IU en in de meeste gevallen wordt toediening langer dan 20 dagen niet aanbevolen.

Wanneer een voldoende aantal follikels een juiste grootte hebben bereikt, dient een enkele injectie tot 10 000 IU hCG te worden toegediend om finale follikelrijping te induceren ter voorbereiding op de oöcyte punctie. Patiënten dienen minstens 2 weken na hCG-toediening nauwkeurig gecontroleerd te worden. Indien een overmatige respons op Menopur Ferring is verkregen, moet de behandeling worden afgebroken en hCG worden onthouden (zie rubriek 4.4) en moet de patiënt een contraceptieve barrièremethode toepassen of zich onthouden van coïtus tot de volgende menstruatie is begonnen.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Menopur Ferring bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Menopur Ferring 75 IU
Menopur Ferring 75 IU zijn bedoeld voor subcutane (SC) of intramusculaire (IM) injectie na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel.
Het poeder moet worden gereconstitueerd direct vóór gebruik. Om injectie van grote volumes te vermijden, kunnen tot 3 injectieflacons poeder worden opgelost in 1 ml van het bijgeleverde oplosmiddel.

Menopur Ferring 600 IU en 1200 IU
Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel zijn Menopur 600 IU en 1200 IU bestemd voor subcutane (SC) injectie, aangezien de bijgeleverde spuit enkel voor SC-gebruik is.
Het poeder moet worden gereconstitueerd vóór gebruik. De bereide oplossing is bestemd voor meervoudige injecties en kan tot 28 dagen worden gebruikt.

Algemeen
Hard schudden moet worden vermeden. De oplossing mag niet worden gebruikt als het deeltjes bevat of als het niet helder is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Menopur Ferring is gecontra-indiceerd bij vrouwen die:

- tumoren van de hypofyse of hypothalamus hebben;
- carcinomen van de ovaria, uterus of mammae hebben;
- zwanger zijn of borstvoeding geven;
- gynaecologische hemorragie van onbekende etiologie vertonen;
- ovariumcysten of vergrote ovaria hebben die niet het gevolg zijn van polycysteus-ovariumsyndroom.

In de volgende gevallen is een gunstig resultaat van de behandeling weinig waarschijnlijk en bijgevolg dient Menopur Ferring niet te worden toegediend:

- primair ovariumfalen;
- malformatie van de geslachtsorganen incompatibel met zwangerschap;
- fibroïde tumoren van de uterus incompatibel met zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid
Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk worden geregistreerd.

Menopur Ferring is een krachtig gonadotrofine dat in staat is om milde tot ernstige bijwerkingen te veroorzaken, en dient alleen te worden toegepast door artsen die bekend zijn met infertiliteitsproblemen en de behandeling ervan.

Gonadotrofinebehandeling vereist duidelijke afspraken in de tijd door de artsen en ondersteunend personeel, en vraagt om een regelmatige controle van de ovariumrespons met alleen echografie of in combinatie met bepaling van de oestradiolspiegels. Er bestaat enige mate van interpatiënt variabiliteit van de respons op menotrofinegebruik, waarbij sommige patiënten minder goed reageren. De laagste effectieve dosis in relatie tot het behandelingsdoel moet worden toegepast.

De eerste injectie met Menopur Ferring moet worden uitgevoerd onder directe medische supervisie.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet de infertiliteit van het koppel worden vastgesteld als zijnde geschikt en moeten eventuele contra-indicaties voor een zwangerschap worden uitgesloten. Patiënten moeten in het bijzonder worden geëvalueerd in relatie tot hypothyroïdisme, bijnierschorsdeficiëntie, hyperprolactinemie en hypofyse- of hypothalamustumoren, en de geschikte specifieke behandeling moet worden gegeven.

Patiënten die stimulatie van de follikelgroei ondergaan, zowel in het kader van een behandeling voor anovulatoire infertiliteit als voor ART, kunnen vergroting van de ovaria of hyperstimulatie ontwikkelen. Het opvolgen van het aanbevolen doseerschema van Menopur Ferring en nauwkeurige controle van de behandeling zal de incidentie van dergelijke gevallen minimaliseren. Acute interpretatie van de indices van follikelontwikkeling en -rijping vereist een arts, die ervaren is in de interpretatie van de relevante uitslagen.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

OHSS is een medische gebeurtenis, die afwijkt van een ongecompliceerde vergroting van de ovaria. OHSS is een syndroom dat zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat een uitgesproken vergroting van de ovaria, hoge spiegels van geslachtshormonen en een toename in de vasculaire permeabiliteit, die kan resulteren in een accumulatie van vocht in de peritoneale, pleurale en zelden in de pericardholtes.

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, abdominale uitzetting, ernstige ovariumvergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen, waaronder misselijkheid, braken en diarree. Klinische evaluatie kan hypovolemie, hemoconcentratie, elektrolytverstoringen, ascites, hemoperitoneum, pleurale effusie, hydrothorax, acuut pulmonaire nood en trombo-embolische gebeurtenissen aan het licht brengen.

Overmatige respons van de ovaria op de gonadotrofinebehandeling geeft zelden aanleiding tot OHSS, tenzij hCG wordt toegediend om ovulatie op te wekken. Het wordt daarom als voorzichtig beschouwd om in gevallen van ovariële hyperstimulatie hCG niet toe te dienen en de patiënt te adviseren minstens 4 dagen geen coïtus te hebben of om een barrière-anticonceptiemiddel toe te passen. OHSS kan snel verergeren (binnen 24 uur tot een paar dagen) en een ernstige medische gebeurtenis worden. Patiënten moeten daarom minstens twee weken na de hCG-behandeling worden gecontroleerd.

Het opvolgen van het aanbevolen doseerschema van Menopur Ferring en een nauwkeurige controle van de behandeling zal de incidentie van ovariële hyperstimulatie en meerlingzwangerschap minimaliseren (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Punctie van alle follikels voor ovulatie bij ART kan de kans op het optreden van hyperstimulatie verkleinen.

OHSS kan ernstiger zijn en langer aanhouden in geval van een zwangerschap. OHSS treedt veelal op nadat de hormonale behandeling is gestopt en bereikt zijn maximum ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Normaal gezien zal OHSS spontaan verdwijnen met het optreden van de menstruatie.

Indien een ernstige OHSS optreedt, dient de gonadotrofinebehandeling te worden stopgezet in het geval deze nog gaande was. De patiënt moet worden opgenomen in het ziekenhuis en specifieke behandeling voor OHSS moet worden gestart.

Dit syndroom treedt met een grotere incidentie op bij patiënten met polycysteus-ovariumsyndroom.

Meerlingzwangerschap

Meerlingzwangerschap, vooral de hoge orde, brengt een vergroot risico op ongewenste maternale en perinatale effecten met zich mee.

Bij patiënten die ovulatie-inductie ondergaan met gonadotrofines, is de incidentie van meerlingzwangerschappen vergroot in vergelijking tot natuurlijke conceptie. De meerderheid van de meerlingzwangerschappen zijn tweelingen. Om het risico op meerlingzwangerschap te minimaliseren, wordt een nauwkeurige controle van de ovariumrespons aanbevolen.

Bij patiënten die een ART-procedure ondergaan, is het risico op meerlingzwangerschap hoofdzakelijk gerelateerd aan het aantal en de kwaliteit van de embryo's die teruggeplaatst worden, en de leeftijd van de patiënt.

De patiënt moet vóór aanvang van de behandeling worden ingelicht over het potentiële risico op een meerling.

Zwangerschapsafbreking

De incidentie van zwangerschapsafbreking door een miskraam of abortus is groter dan normaal bij patiënten die stimulatie van de follikelgroei ondergaan in het kader van ART.

Ectopische zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van eileideraandoening hebben een groter risico op een ectopische zwangerschap, zowel bij een spontane conceptie als bij een fertiliteitsbehandeling. De prevalentie van een ectopische zwangerschap na IVF wordt gerapporteerd als zijnde 2% tot 5%, in vergelijking met 1% tot 1,5% bij de normale populatie.

Reproductie orgaansysteem neoplasma

Er bestaan meldingen van neoplasma van het ovarium en andere reproductieorganen, zowel benigne als maligne, bij vrouwen die meerdere geneesmiddelen hebben gebruikt voor de behandeling van infertiliteit. Het is nog niet vastgesteld of de behandeling met gonadotrofines het van nature voorkomende risico op deze tumoren bij infertiele vrouwen vergroot.

Congenitale afwijkingen

De prevalentie van congenitale afwijkingen na ART kan enigszins groter zijn dan na een spontane conceptie. Het wordt verondersteld dat dit te wijten is aan verschillen in de ouderlijke eigenschappen (zoals leeftijd van de moeder, sperma-eigenschappen) en meerlingzwangerschappen.

Trombo-embolische gebeurtenissen

Vrouwen met algemeen bekende risicofactoren op trombo-embolische gebeurtenissen, zoals een persoonlijke of een familiaire geschiedenis, ernstige obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m²) of trombofilie, kunnen een verhoogd risico vertonen op veneuze of arteriële trombo-embolische gebeurtenissen, tijdens of volgend op een behandeling met gonadotrofines. Bij deze vrouwen moet het voordeel van een gonadotrofinetoediening worden afgewogen tegenover de risico's. Het moet worden vermeld dat een zwangerschap zelf ook een vergroot risico geeft op trombo-embolische gebeurtenissen.

Menopur Ferring bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met Menopur Ferring bij mensen.

Er wordt verwacht dat gelijktijdig gebruik van Menopur Ferring met clomifeencitraat de follikelrespons zal versterken, hoewel er geen klinische ervaring bestaat. Als een GnRH-agonist wordt gebruikt voor hypofysedesensitisatie, kan een grotere dosis Menopur Ferring nodig zijn om een adequate follikelrespons te verkrijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Menopur Ferring is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn (zie rubriek 4.3).

Er zijn weinig of geen gegevens over het gebruik van menotrofines bij zwangere vrouwen. Er werden geen studies bij dieren verricht om de effecten van Menopur Ferring tijdens de zwangerschap na te gaan (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Menopur Ferring is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Menopur Ferring is geïndiceerd voor de behandeling van infertiliteit (zie rubriek 4.1).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Vrouwen bij wie het gebruik van Menopur Ferring vereist is, dienen te worden gewaarschuwd dat elke nieuwe behandelingsreeks met het geneesmiddel pas kan worden gestart nadat een zwangerschap is uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies verricht betreffende de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is echter onwaarschijnlijk dat Menopur Ferring invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen gedurende behandeling met Menopur Ferring in klinische studies zijn ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), hoofdpijn, buikpijn, opgezette buik en pijn ter hoogte van de injectieplaats. Geen enkele van deze bijwerkingen werd gerapporteerd met een incidentie van meer dan 5%. Onderstaande tabel toont de belangrijkste bijwerkingen die optraden bij vrouwen die behandeld werden met Menopur Ferring in klinische studies, gerangschikt naar systeem/orgaanklassen en frequentie. Daarnaast worden de bijwerkingen waargenomen tijdens postmarketingervaring, vermeld onder de frequentie ‘Niet bekend’.

Systeem/orgaanklassen	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Niet bekend
Oogaandoeningen				visuele stoornissen[a]
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn, abdominale distensie, misselijkheid	braken, buikklachten, diarree		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	reacties ter hoogte van de injectieplaats[b]	vermoeidheid		pyrexie, malaise
Immuunsysteem-aandoeningen				overgevoeligheids-reacties[c]
Onderzoeken				gewichtstoename
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				skelet- en spierpijn[d]
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid		
Voortplantingsstelsel-aandoeningen	OHSS[e], bekkenpijn[f]	ovariumcyste, borstklachten[g]		ovariumtorsie[e]
Huid- en onderhuid-aandoeningen			acne, rash	pruritis, urticaria
Bloedvataandoeningen		warmteopwelling		trombo-embolie[e]

[a] Individuele gevallen van tijdelijke amaurosis, diplopie, mydiasis, scotoom, fotopsie, mouches volantes, wazig zien en slecht zien werden als visuele stoornissen gerapporteerd tijdens de postmarketingperiode.

[b] De meest gemelde reactie ter hoogte van de injectieplaats was pijn ter hoogte van de injectieplaats.

[c] Gevallen van gelokaliseerde of gegeneraliseerde allergische reacties, inclusief anafylactische reactie, samen met de bijbehorende symptomatologie zijn zelden gemeld.

[d] Musculoskeletale pijn omvat artralgie, rugpijn, nekpijn en pijn in de ledematen.Gastro-intestinale symptomen gerelateerd aan OHSS zoals opgezette buik en onbehaaglijk gevoel in de buik, misselijkheid, braken, diarree zijn gemeld tijdens klinische studies met Menopur Ferring. In gevallen van ernstige OHSS werden ascites en vochtophoping in het bekken, pleurale effusie, dyspneu, oligurie, trombo-embolische reacties en ovariumtorsie gerapporteerd als zeldzame complicaties.

[e] Bekkenpijn omvat ovariële pijn en pijn ter hoogte van de adnexa uteri.

[f] Borstklachten omvatten pijn in de borsten, gevoeligheid van de borsten, onbehaaglijk gevoel in de borsten, tepelpijn en zwelling van de borsten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (www.fagg.be)
Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Hoewel de effecten van een overdosis niet bekend zijn, kan het optreden van ovarieel hyperstimulatiesyndroom worden verwacht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gonadotrofines.
ATC-code: G03G A02.

De werkzame stof in Menopur Ferring is sterk gezuiverd menotrofine.
Menotrofine bevat FSH, hCG en LH, die FSH-bioactiviteit en LH-bioactiviteit leveren in een verhouding van 1:1.
De FSH-bioactiviteit in de menotrofine wordt verkregen uit de urine van postmenopauzale vrouwen.
De LH-bioactiviteit in de menotrofine wordt voornamelijk aangedreven door hCG, met een minimale bijdrage van LH.
Kleine hoeveelheden hCG en LH worden verkregen uit de urine van postmenopauzale vrouwen.
Om de vereiste totale LH-bioactiviteit te bereiken, kan hCG uit de urine van zwangere vrouwen worden toegevoegd en kan het dienen als de belangrijkste bijdrage aan de totale LH-bioactiviteit

Menotrofine stimuleert de ovariële follikelgroei en follikelontwikkeling evenals de gonadale steroïdproductie bij vrouwen die geen primair ovariumfalen vertonen. FSH-bioactiviteit geeft de eerste aanzet tot folliculaire ontwikkeling en groei in de vroege folliculogenese, terwijl LH-bioactiviteit belangrijk is voor de ovariële steroïdgenese en betrokken is in de fysiologische gebeurtenissen die leiden tot de ontwikkeling van een competente pre-ovulatoire follikel.
Follikelgroei kan gestimuleerd worden door FSH-bioactiviteit in totale afwezigheid van LH-bioactiviteit, maar de ontstane follikels ontwikkelen op een abnormale manier en gaan gepaard met lage oestradiolspiegels en het onvermogen te luteïniseren tot een normale ovulatoire stimulus.

Gezien de werking van LH-bioactiviteit bij het verhogen van de steroïdgenese zijn de oestradiolspiegels bij behandeling met Menopur Ferring hoger dan met recombinante FSH-preparaten tijdens onderdrukte IVF/ICSI-cycli. Daar moet rekening mee worden gehouden bij het controleren van de respons van de patiënten op basis van oestradiolspiegels. Er wordt geen verschil in oestradiolspiegels gevonden bij gebruik van een ovulatie-inductieprotocol met lage doses bij anovulatoire patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel van het FSH in Menopur Ferring werd onderzocht. Na 7 dagen herhaalde toediening van 150 IU Menopur Ferring bij onderdrukte gezonde vrijwilligsters was de maximale plasma-FSH-concentratie C_{max} (gecorrigeerd voor de beginwaarde) (gemiddelde ± SD) 8,9 ± 3,5 IU/l na SC-toediening en 8,5 ± 3,2 IU/l na IM-toediening. Bij beide toedieningswegen werd de maximale FSH-concentratie (T_{max}) bereikt binnen 7 uur. Na herhaalde toediening werd FSH geëlimineerd met een halfwaardetijd (T½) (gemiddelde ± SD) van 30 ± 11 uur na SC-toediening en 27 ± 9 uur na IM-toediening. Hoewel de individuele curven van de LH-concentratie in de tijd wezen op een stijging van de LH-concentratie na toediening van Menopur Ferring, waren er te weinig gegevens voor een farmacokinetische analyse.

Een aanzienlijk deel van menotrofine wordt via de nieren uitgescheiden.

De farmacokinetiek van Menopur Ferring bij patiënten met nier- of leverstoornissen werd niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens, die nog niet bekend is uit de uitgebreide klinische ervaring.
Er werden geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd om de effecten van Menopur Ferring tijdens de zwangerschap of postpartum te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Menopur Ferring 75 IU
Poeder:
lactosemonohydraat, polysorbaat 20, natriumhydroxide, verdund zoutzuur.
Oplosmiddel:
natriumchloride, verdund zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties.

Menopur Ferring 600 IU en 1200 IU
Poeder:
lactosemonohydraat, polysorbaat 20, natriumfosfaat dibasisch heptahydraat, fosforzuur (geconcentreerd).
Oplosmiddel:
metacresol, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Menopur Ferring mag niet worden toegediend in eenzelfde injectie met andere producten, behalve met Ferrings urofollitropine (FSH) Bravelle. In studies is aangetoond dat gemengde toediening van Bravelle en Menopur Ferring de verwachte biologische activiteit niet significant wijzigt.

6.3 Houdbaarheid

Menopur Ferring 75 IU
Poeder: 2 jaar.
Oplosmiddel: 3 jaar.

Voor onmiddellijk en eenmalig gebruik na reconstitutie.

Menopur Ferring 600 IU en 1200 IU
Poeder: 3 jaar.
Oplosmiddel: 3 jaar.

Na reconstitutie kan de oplossing gedurende maximaal 28 dagen worden bewaard beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Menopur Ferring 75 IU
Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na reconstitutie: onmiddellijk gebruiken.

Menopur Ferring 600 IU en 1200 IU
Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Houdbaarheid na reconstitutie: maximum 28 dagen beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Menopur Ferring is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsvormen en -groottes:

Menopur Ferring 75 IU
Poeder: 2 ml injectieflacon in kleurloos glas (type I) met een rubberen dop afgesloten met een beschermkap.
Oplosmiddel: 1 ml ampul in kleurloos glas (type I).

Het product wordt in de handel gebracht in verpakkingen van 5 of 10 injectieflacons poeder met het evenredig aantal ampullen oplosmiddel.

Menopur Ferring 600 IU
Poeder: 2 ml injectieflacon in kleurloos glas (type I-glas) met een rubberen dop afgesloten met een beschermkap.
Oplosmiddel: 1 ml voorgevulde spuit (type I-glas) met rubberen beschermhuls en rubberen zuiger.

Het product wordt in de handel gebracht in een verpakking met 1 injectieflacon poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor reconstitutie, 1 naald voor reconstitutie en 9 wegwerpspuiten voor toediening, die voorzien zijn van een schaalverdeling in FSH/LH-eenheden, met vooraf bevestigde naalden.

Menopur Ferring 1200 IU
Poeder: 2 ml injectieflacon in kleurloos glas (type I-glas) met een rubberen dop afgesloten met een beschermkap.
Oplosmiddel: 1 ml voorgevulde spuit (type I-glas) met rubberen beschermhuls en rubberen zuiger.

Het product wordt in de handel gebracht in een verpakking met 1 injectieflacon poeder, 2 voorgevulde spuiten met oplosmiddel voor reconstitutie, 1 naald voor reconstitutie en 18 wegwerpspuiten voor toediening, die voorzien zijn van een schaalverdeling in FSH/LH-eenheden, met vooraf bevestigde naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder mag enkel worden gereconstitueerd met het oplosmiddel bijgeleverd in de verpakking.

Menopur Ferring 75 IU
Plaats de reconstitutienaald op de spuit. Trek de volledige inhoud van de ampul met oplosmiddel op en injecteer de totale inhoud in de injectieflacon met het poeder. Het poeder moet snel oplossen tot een heldere oplossing. Indien dit niet het geval is, laat de flacon zachtjes tussen de handen rollen tot de oplossing helder is. Schudden moet worden vermeden.

Indien nodig, kan de oplossing opnieuw in de spuit opgetrokken worden om ze over te brengen naar de volgende injectieflacon met poeder tot de voorgeschreven dosis is bereikt. Tot drie injectieflacons met poeder kunnen worden opgelost in één ampul oplosmiddel.

Als de voorgeschreven dosis is bereikt, trek dan de gemengde oplossing vanuit de injectieflacon op in de spuit, vervang de naald door de naald voor subcutane injectie en dien onmiddellijk toe.

Menopur Ferring 600 IU en 1200 IU
Plaats de reconstitutienaald op de voorgevulde spuit. Injecteer langzaam de totale hoeveelheid oplosmiddel in de injectieflacon met poeder. Het poeder moet snel oplossen tot een heldere oplossing. Als dit niet geval is, rol dan de injectieflacon zachtjes tussen de handen tot de oplossing helder is. Schudden moet worden vermeden.

De toedieningsspuiten voor eenmalig gebruik zijn voorzien van een schaalverdeling in FSH/LH-eenheden gaande van 37,5 – 600 IU.
Zuig de gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon in de toedieningsspuit voor injectie volgens de voorgeschreven dosis en dien de dosis onmiddellijk toe. Elke ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 600 IU FSH en LH.

Elke gereconstitueerde injectieflacon van Menopur Ferring 600 IU of 1200 IU mag enkel gebruikt worden bij éénzelfde patiënt.

Algemeen
De oplossing mag niet worden gebruikt als het deeltjes bevat of als het niet helder is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Menopur Ferring 75 IU: BE197504
Menopur Ferring 600 IU: BE430771
Menopur Ferring 1200 IU: BE430787

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Menopur Ferring 75 IU: 03.11.1998 / 28.02.2005
Menopur Ferring 600 IU – 1200 IU: 30.11.2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 01/2026