

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meriofert 75 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Meriofert 150 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää kylmäkuivattua kuiva-ainetta, jossa on 75 IU ihmisen follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH) ja 75 IU ihmisen luteinisoivaa hormonia (LH).
Ihmisen menopausaalinen gonadotropiini (hMG) eristetään postmenopausaalisten naisten virtsasta. Ihmisen koriongonadotropiinia (hCG), joka eristetään raskaana olevien naisten virtsasta, lisätään LH:n kokonaisaktiivisuuden lisäämiseksi.

Jokainen injektiopullo sisältää kylmäkuivattua kuiva-ainetta, jossa on 150 IU ihmisen follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH) ja 150 IU ihmisen luteinisoivaa hormonia (LH).
Ihmisen menopausaalinen gonadotropiini (hMG) eristetään postmenopausaalisten naisten virtsasta. Ihmisen koriongonadotropiinia (hCG), joka eristetään raskaana olevien naisten virtsasta, lisätään LH:n kokonaisaktiivisuuden lisäämiseksi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine injektiopullossa: valkoinen kylmäkuivattu kakku tai jauhe
Liuotin ampullissa: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ovulaation induktio: ovulaation induktioon amenorreisilla tai anovulatorisilla naisilla, jotka eivät ole reagoineet hoitoon klomifeenisitraatilla.

Kontrolloitu munasarjojen hyperstimulaatio (COH) lääketieteellisissä avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ART): useiden follikkeleiden samanaikaiseen kypsyttämiseen naisilla, osana avusteisia lisääntymismenetelmiä, kuten koeputkihedelmytystä (IVF).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Meriofert-hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyyden hoidosta.

Munasarjojen vasteessa eksogeenisiin gonadotropiineihin on suuria yksilöiden välisiä ja sisäisiä vaihteluja. Tämän vuoksi yhtenäisiä annostusohjeita ei voida antaa. Sen vuoksi annostus tulee sovittaa yksilöllisesti munasarjavasteen mukaan. Tämä edellyttää ultraäänitutkimusta, ja myös estradiolipitoisuuksia voidaan seurata.

Naiset, joilla on anovulaatio:

Meriofert-hoidon tavoitteena on kehittää yksi kypsä de Graaf-follikkeli, josta munasolu vapautuu ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen.

Meriofert voidaan antaa päivittäisenä injektiona. Potilailla, joilla on kuukautiset, hoito aloitetaan

kuukautiskierron 7 ensimmäisen päivän aikana.

Yleisesti käytetty hoito-ohjelma alkaa 75–150 IU:lla FSH:ta päivässä ja annosta nostetaan tarvittaessa 37,5 IU:n verran (enintään 75 IU) mieluiten 7 tai 14 päivän välein riittävän, mutta ei liiallisen vasteen saavuttamiseksi.

Meriofert-valmistetta käytettäessä hMG:n päivittäisten enimmäisannosten ei tulisi yleensä ylittää 225 IU:ta.

Hoito tulee sovittaa yksittäisen potilaan vasteen mukaan. Vaste arvioidaan mittaamalla follikkelikoko ultraäänitutkimuksella ja/tai määrittämällä estrogeenipitoisuudet.

Päivittäistä annosta ylläpidetään, kunnes ovulaatiota edeltävät olosuhteet saavutetaan. Yleensä 7–14 päivän hoito riittää tämän tilan saavuttamiseen.

Tämän jälkeen Meriofert-valmisteen anto keskeytetään, ja ovulaation indusoimiseksi voidaan antaa ihmisen koriongonadotropiinia (hCG).

Jos follikkeleita kypsyy liian monta tai estradiolipitoisuudet nousevat liian nopeasti, ts. estradiolin määrä vuorokaudessa yli kaksinkertaistuu kahtena tai kolmena peräkkäisenä päivänä, vuorokausiannosta tulee pienentää. Koska yli 14 mm:n follikkelit voivat johtaa raskauteen, useampi yli 14 mm:n preovulatorinen follikkeli merkitsee monisikiöraskauden riskiä. Tällöin hCG:tä ei pidä antaa ja raskaaksi tuloa pitää välttää monisikiöraskauden estämiseksi. Potilaan on käytettävä estemenetelmää tai pidättäydyttävä yhdynnästä ennen kuin seuraava kuukautisvuoto on alkanut (ks. kohta 4.4). Hoito tulisi aloittaa seuraavassa hoitosyklissä pienemmällä annoksella kuin edellisessä syklissä.

Jos potilas ei saavuta riittävää vastetta 4 viikon hoidon jälkeen, hoitosykli on lopetettava ja potilaan on aloitettava uusi sykli suuremmalla aloitusannoksella kuin edellinen sykli.

Kun ihanteellinen vaste on saatu aikaan, tulee antaa yksi 5 000–10 000 IU:n injektio hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä Meriofert-injektiosta.

Potilaan suositellaan olevan yhdynnässä hCG:n injektio päivänä ja sitä seuraavana päivänä.

Vaihtoehtoisesti voidaan tehdä kohdunsisäinen inseminaatio.

Naiset, joille tehdään munasarjojen stimulaatiota useiden follikkeleiden samanaikaiseen kypsyttämiseen osana avusteisia lisääntymismenetelmiä:

Aivolisäkkeen vaimennussäätely endogeenisen LH-piikin tukahduttamiseksi ja LH:n perustason säätelemiseksi saavutetaan nyt yleisesti antamalla gonadotropiinia vapauttavan hormonin agonistia (GnRH-agonisti) tai gonadotropiinia vapauttavan hormonin antagonistia (GnRH-antagonisti).

Yleisesti käytetyssä hoitoprotokollassa Meriofert-valmisteen anto alkaa noin kaksi viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen. Molempia hoitoja jatketaan, kunnes riittävä follikkelien kypsyminen on saavutettu. Kun aivolisäkkeen vaimentamiseksi on käytetty agonistia kahden viikon ajan, annetaan esim. 150–225 IU Meriofert-valmistetta ensimmäisten viiden–seitsemän päivän ajan. Sen jälkeen annostus sovitaan potilaan munasarjavasteen mukaan.

Vaihtoehtoisessa kontrolloidun munasarjojen hyperstimulaation protokollassa annetaan 150–225 IU Meriofert-valmistetta päivittäin syklin 2. tai 3. päivästä alkaen. Hoitoa jatketaan, kunnes riittävä follikkelien kypsyminen on saavutettu (arvioidaan seuraamalla seerumin estrogeenipitoisuuksia ja/tai ultraäänellä) annoksella, joka on sovitettu potilaan vasteen mukaan (yleensä korkeintaan 450 IU päivässä). Riittävä follikkelien kypsyminen saavutetaan yleensä keskimäärin kymmenennen hoitopäivän (5–20 päivän) aikana.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, tulee antaa yksi 5 000–10 000 IU:n injektio hCG:tä

24–48 tunnin kuluttua viimeisestä Meriofert-injektiosta follikkelien lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi.

Munasolut kerätään 34–35 tuntia myöhemmin.

Pediatriset potilaat

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu pediatriseen käyttöön.

Antotapa

Meriofert on tarkoitettu annettavaksi ihon alle ja lihakseen.

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon mukana toimitetulla liuottimella juuri ennen käyttöä.

Injektiokivun ehkäisemiseksi ja vuotojen minimoimiseksi injektiokohdasta Meriofert tulee antaa ihon alle hitaasti. Ihonalaisen injektion kohtaa tulee vaihdella lipoatrofian estämiseksi. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Potilas voi antaa ihonalaiset injektiot itse, mikäli lääkärin ohjeita ja suosituksia noudatetaan tarkasti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys menotropiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Munasarjojen laajentuminen tai kystat, jotka eivät liity munasarjojen monirakkulatautiin
- Gynekologinen verenvuoto tuntemattomasta syystä
- Munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä
- Hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvaimet.

Meriofert on vasta-aiheinen, kun tehokasta vastetta ei voida saavuttaa, esimerkiksi seuraavien tilojen yhteydessä:

- Primäärinen munasarjojen vajaatoiminta
- Synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- Kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä, erityisesti potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä gonadotropiineille. Ensimmäinen Meriofert-injektio tulee aina suorittaa lääkärin valvonnassa ja olosuhteissa, joissa on mahdollisuus sydämen ja keuhkojen elvytykseen.

Ensimmäinen Meriofert-injektio tulee aina suorittaa lääkärin valvonnassa.

Meriofert-injektion saavat antaa itse ainoastaan potilaat, jotka ovat motivoituneita ja jotka ovat saaneet asianmukaista koulutusta ja tietoa. Ennen kuin potilas antaa injektion itse, hänelle on näytettävä, miten ihonalaiset injektiot annetaan, näyttämällä, minne injektio voidaan antaa ja miten injektioitava liuos valmistetaan.

Ennen hoidon aloittamista tulee pariskunnan lapsettomuus tutkia asianmukaisesti ja arvioida otaksutut raskauden vasta-aiheet. Potilaat on arvioitava erityisesti kilpirauhasen vajaatoiminnan, lisämunaaiskuoren vajaatoiminnan, hyperprolaktinemian ja aivolisäkkeen tai hypotalamuksen kasvainten varalta, joihin annetaan asianmukaisia erityishoitoja.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Follikkelien kypsymisen ultraäänitutkimus ja estradiolipitoisuuden määrittäminen tulee tehdä ennen hoitoa ja seuranta säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Tämä on erityisen tärkeää stimulaation alussa (ks. alla).

Follikkelien suuren määrän kypsymisen lisäksi estradiolipitoisuudet voivat nousta hyvin nopeasti, esim. enemmän kuin kaksinkertaistua päivittäin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajan, ja mahdollisesti hyvin korkeiksi. Munasarjojen hyperstimulaatiodiagnoosi voidaan vahvistaa ultraäänitutkimuksella. Jos ei-toivottua munasarjojen hyperstimulaatiota esiintyy (ts. ei osana kontrolloitua munasarjojen hyperstimulaatiota lääketieteellisesti avustetuissa lisääntymisohjelmissa), Meriofert-valmisteen antaminen on lopetettava. Siinä tapauksessa raskautta tulisi välttää ja hCG:tä ei pidä antaa, koska hCG voi useiden ovulaatioiden lisäksi aiheuttaa munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS). Lievän munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän kliinisiä löydöksiä ja oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, ripuli ja lievä tai kohtalainen munasarjojen ja munasarjakystien laajentuminen. Harvinaisissa tapauksissa esiintyy vaikeaa munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen. Sille ovat ominaisia suuret munasarjakystat (jotka ovat alttiita repeytymille), askites (vesivatsa), usein hydrothorax (vesirinta) ja painonnousu. Harvinaisissa tapauksissa OHSS:n yhteydessä voi esiintyä laskimo- tai valtimotukoksia (ks. kohta 4.8).

Monisikiöraskaudet

Potilailla, joille tehdään ART-toimenpiteitä, monisikiöraskauksien riski liittyy lähinnä siirrettyjen alkioiden lukumäärään. Ovulaation induktiohoitoa saavilla potilailla monisikiöraskauksien ja monikkosynnytysten ilmaantuvuus on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöittymiseen verrattuna. Valtaosa monisikiöhedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seurantaa.

Raskauden keskeytyminen

Spontaanin keskenmenon ilmaantuvuus on suurempi potilailla, joita hoidetaan hMG:llä, kuin koko väestössä, mutta hMG-hoitoa saavilla todettu ilmaantuvuus on verrattavissa muiden hedelmällisyshäiriöistä kärsivien naisten kohdalla todettuun ilmaantuvuuteen.

Kohdunulkoinen raskaus

Koska avusteisia lisääntymismenetelmiä, ja erityisesti koeputkihedelmöitystä (IVF), käyttävillä hedelmättömillä naisilla on usein munanjohtimen poikkeavuuksia, kohdunulkoisten raskauksien ilmaantuvuus saattaa olla kohonnut. Siksi on tärkeää varmistaa jo varhaisessa vaiheessa ultraäänitutkimuksella, että raskaus on kohdunsisäinen.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Sekä hyvän- että pahanlaatuisia munasarja- ja muita lisääntymiselinten kasvaimia on raportoitu naisilla, jotka ovat läpikäyneet useampia hedelmättömyyshoito-ohjelmia. Ei ole vielä osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten riskiä hedelmättömillä naisilla lähtötilanteeseen verrattuna.

Synnynäinen epämuodostuma

Synnynäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi verrattuna luonnolliseen hedelmöitymiseen. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Naisilla, joilla on yleisesti tunnustettuja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä, esimerkiksi henkilökohtaisessa tai sukuanamneesissa, vaikea lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²) tai trombofilia, saattaa olla suurentunut laskimo- tai valtimotromboembolisten tapahtumien riski gonadotropiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Näillä naisilla gonadotropiinin antamisen hyötyjä on punnittava riskeihin nähden (ks. kohta 4.8).

Lisätietoa

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per käyttökuntoon saatettu liuos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Meriofert-valmistetta koskevia yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty ihmisillä. Vaikka kliinistä kokemusta ei ole, on odotettavissa, että Meriofert 75–150 IU:n ja klomifeenisitraatin samanaikainen käyttö saattaa tehostaa follikkelivastetta. Kun GnRH-agonistia käytetään aivolisäkkeen desensitisaatioissa, suurempi annos Meriofert 75 IU tai 150 IU -valmistetta saattaa olla tarpeen riittävän follikkelivasteen saavuttamiseksi.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Meriofert-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Teratogeenistä riskiä ei ole raportoitu kontrolloidun munasarjojen stimulaation jälkeen virtsaperäisten gonadotropiinien kliinisen käytön yhteydessä. Tähän mennessä muita olennaisia epidemiologisia tietoja ei ole saatavilla.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

Meriofert-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Imetyksen aikana prolaktiinin eritysvaihtelu voi aiheuttaa huonon vasteen munasarjojen stimulaatiolle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Meriofert ei todennäköisesti vaikuta potilaan ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Merkittävin haittavaikutus kliinisissä Meriofert-valmisteella toteutetuissa tutkimuksissa on ollut (annokseen liittyvä) munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS), joka on yleensä ollut lievä ja jossa on yleensä esiintynyt vähäistä munasarjojen laajentumista, epämukavaa tunnetta vatsan alueella tai vatsakipua. Vain yhdessä tapauksessa OHSS oli vakava.

Meriofert-valmisteen yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky ja vatsan pullotus sekä pahoinvointi, väsymys, huimaus ja kipu injektio kohdassa.

Seuraavassa taulukossa esitetään tärkeimmät lääkkeen haittavaikutukset (> 1 %) naisilla, joita hoidettiin Meriofert-valmisteella kliinisissä tutkimuksissa, elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset luokitellaan esiintymistiheyden mukaan seuraavasti siten, että yleisin haittavaikutus esitetään ensimmäisenä:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä*	Esiintymistiheys	Lääkkeen haittavaikutus
Hermosto	Hyvin yleinen Yleinen	Päänsärky Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Yleinen	Vatsan pullotus Vatsavaivat, vatsakipu, pahoinvointi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu, painon tunne
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä, lantion alueen kipu, rintojen arkuus

Elinjärjestelmä*	Esiintymistiheys	Lääkkeen haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kipu injektiokohdassa, injektiokohdan reaktio, väsymys, huonovointisuus, jano
Verisuonisto	Yleinen Harvinainen	Kuumat aallot Tromboemboliset tapahtumat

*Sopivinta MedDRA-termiä on käytetty kuvaamaan kutakin reaktiota; synonyymejä tai taulukossa mainittuun tilaan liittyviä tiloja ei ole mainittu, mutta ne tulee myös ottaa huomioon.

Julkaistujen tutkimusten perusteella seuraavia haittavaikutuksia on havaittu potilailla, joita on hoidettu ihmisen menopausaalisilla gonadotropiineilla.

*Vaikea munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS), jossa on huomattavaa munasarjojen laajentumista ja kystan muodostumista, akuuttia vatsakipua, askitesta (vesivatsaa), pleuraeffuusiota, hypovolemiaa, sokki ja tromboembolisia häiriöitä (ks. myös kohta 4.4).

*Munasarjan kiertymä, yleensä vaikeissa OHSS-tapauksissa.

*Munasarjakystien repeämä, jossa vatsakalvonsisäistä verenvuotoa; kuolemaan johtaneita kystan repeämisiä on todettu.

*Gonadotropiinia sisältävillä valmisteilla toteutetun hoidon jälkeen on raportoitu allergisia reaktioita, joihin on liittynyt myös yleistyneitä oireita (ks. myös kohta 4.4).

Paikalliset injektiokohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelmat, turvotus ja/tai ärsytys, ovat odotettavissa olevia haittavaikutuksia gonadotropiinien antamisen jälkeen.

Tällaisten tapahtumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi lihaksensisäisen annon kuin ihonalaisen annon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tietoa menotropiinin akuutista toksisuudesta ihmisellä ei ole saatavilla, mutta virtsaperäisten gonadotropiinivalmisteiden akuutti toksisuus on eläintutkimuksissa todettu erittäin vähäiseksi. Liian suuri annos menotropiinia saattaa aiheuttaa munasarjojen hyperstimulaatiota (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA02

Meriofert-valmisteen vaikuttava aine on hyvin puhdistettu ihmisen menopausaalinen gonadotropiini. FSH-aktiivisuus Meriofert-valmisteessa saadaan postmenopausaalisten naisten virtsasta; LH-aktiivisuus saadaan sekä postmenopausaalisten naisten virtsasta että raskaana olevien naisten virtsasta. Valmiste on standardoitu siten, että sen FSH/LH-aktiivisuussuhde on noin 1.

Munasarjoissa hMG:n FSH-komponentti aiheuttaa kasvavien follikkelien lukumäärän kasvua ja stimuloi niiden kypsymistä. FSH lisää estradiolin tuotantoa granuloosisoluisissa aromatisoimalla teekasoluista peräisin olevia androgeeneja LH-komponentin vaikutuksesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Menotropiinin biologinen vaikuttavuus johtuu pääasiassa sen FSH-pitoisuudesta. Menotropiinin farmakokineetiikassa lihaksensisäisen tai ihonalaisen annon jälkeen on havaittu suurta yksilöiden välistä vaihtelua. Menotropiinilla tehdyistä tutkimuksista kerättyjen tietojen mukaan 300 IU:n kertainjektion jälkeen FSH:n korkein seerumitaso saavutetaan noin 19 tuntia lihaksensisäisen injektion jälkeen ja 22 tuntia ihonalaisen injektion jälkeen. FSH:n huippupitoisuus nousi tasolle $6,5 \pm 2,1$ IU/l ja AUC_{0-t} oli $438,0 \pm 124,0$ IU x h/l lihaksensisäisen annon jälkeen. Ihonalaisen annon jälkeen C_{max} saavutti arvon $7,5 \pm 2,8$ IU/l ja AUC_{0-t} oli $485,0 \pm 93,5$ IU x h/l.

LH:n AUC- ja C_{max} -tasot osoittautuivat merkittävästi alhaisemmiksi ihonalaisen annon ryhmässä verrattuna lihaksensisäisen annon ryhmään. Tämä tulos voi johtua molemmissa ryhmissä havaituista erittäin alhaisista tasoista (lähellä toteamisrajoja tai niiden alapuolella) ja suuresta yksilöiden sisäisestä ja yksilöiden välisestä vaihtelusta.

Sen jälkeen seerumin taso laskee noin 45 tunnin puoliintumisajalla lihaksensisäisen annon jälkeen ja 40 tunnin puoliintumisajalla ihonalaisen annon jälkeen. Menotropiinin erittyminen annon jälkeen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Meriofert-valmisteella ei ole tehty mitään ei-kliinisiä tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine: laktoosimonohydraatti

Liutin: natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen on suositeltavaa käyttää valmiste välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektio- ja liuotinampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

1 setti sisältää: kuiva-aine injektio-pullossa (tyypin I lasi), joka on suljettu silikonisoidulla bromobutylikumisulkimella, jota pitää paikallaan irti napsautettava suojus (alumiini ja värillinen muovi: 75 IU vaaleanvihreä, 150 IU tummanvihreä) + 1 ml liuotinta ampullissa (tyypin I lasi). Pakkaus koot 1, 5 ja 10 settiä.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Liuos on valmistettava juuri ennen injektiota.

Jokainen injektiopullo on tarkoitettu ainoastaan yhtä käyttökertaa varten. Lääkevalmiste on saatettava käyttövalmiiksi aseptisissä olosuhteissa.

Meriofert-valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen saa käyttää ainoastaan pakkauksessa olevaa liuotinta.

Puhdas valmistusalue on valmistettava ja kädet pestävä ensin ennen liuoksen valmistamista.

Aseta kaikki seuraavat tarvikkeet puhtaalle pinnalle:

- kaksi alkoholipyyhettä (ei mukana pakkauksessa)
- yksi injektiopullo, joka sisältää Meriofert-kuiva-aineen
- yksi ampulli, joka sisältää liuottimen
- yksi ruisku (ei mukana pakkauksessa)
- yksi neula valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen (ei mukana pakkauksessa)
- pieniluumeninen neula ihonalaista injektiota varten (ei mukana pakkauksessa).

Injektiokuiva-aineen saattaminen käyttövalmiiksi liuokseksi injektiota varten

Avaa kirkasta nestettä sisältävä liuotinampulli.

Liuotinampullissa on värillinen merkki:

Ampullin kaula on muotoiltu siten, että se katkeaa helpommin tämän merkin kohdalta. Napauta ampullin päätä varovasti niin, että kärkeen mahdollisesti jäänyt neste putoaa kärjestä. Ota tiukka ote ampullin kaulan yläpuolelta ja katkaise kaula vääntämällä sitä värillisen merkin kohdalta. Pane avattu ampulli varoen valmistelualueelle.

Vedä liuotin ampullista:

Kiinnitä valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen tarkoitettu neula (pitkä neula) ruiskuun. Pitele ruiskua toisessa kädessä ja avattua ampullia toisessa. Pane neulan kärki ampulliin ja vedä ampullin koko sisältö varovasti ruiskuun. Kiinnitä neulansuojus paikoilleen ja pane ruisku erittäin varovasti valmistelualueelle. Älä kosketa neulaa.

Valmista liuos injektiota varten:

1. Poista sulkimen suojus injektiopullostani, joka sisältää Meriofert-kuiva-aineen, ja desinfioi sulkimen kumialue alkoholipyyhkeellä.
2. Ota ruisku ja ruiskuta liuotin hitaasti kuiva-ainepulloon kumisulkimen läpi.
3. Pyöritä injektiopulloa varovasti käsien välissä, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut, välttämällä vaahdon muodostumista.
4. Kun kuiva-aine on liuennut (mikä tapahtuu yleensä välittömästi), vedä liuos hitaasti ruiskuun.

Jos saatat käyttövalmiiksi useamman kuin yhden Meriofert-injektiopullon, vedä ensimmäisen injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu sisältö ruiskuun ja ruiskuta se hitaasti toiseen injektiopulloon toistaen vaiheet 1–4.

Jos käytetään useita kuiva-ainetta sisältäviä injektiopulloja, 1 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää menotropiinia seuraavasti:

Meriofert 75 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	
Käytettyjen injektiopullojen lukumäärä	Menotropiinin kokonaismäärä 1 ml:ssa liuosta
1	75 IU
2	150 IU
3	225 IU
4	300 IU
5	375 IU
6	450 IU

Meriofert 150 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	
Käytettyjen injektiopullojen lukumäärä	Menotropiinin kokonaismäärä 1 ml:ssa liuosta
1	150 IU
2	300 IU
3	450 IU

Liuoksen on oltava kirkas ja väritön.

Hävitä kaikki käytetyt tarvikkeet:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti (kun injektio on suoritettu loppuun, kaikki neulat ja tyhjät ruiskut on hävitettävä asianmukaiseen astiaan).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martiri di Cefalonia, 2
26900 Lodi
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

75 IU: <[Täytetään kansallisesti]>

150 IU: <[Täytetään kansallisesti]>

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<[Täytetään kansallisesti]>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meriofert 75 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Meriofert 150 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller frystorkat pulver med 75 IU human, follikelstimulerande hormonaktivitet (FSH) och 75 IU human, luteiniserande hormonaktivitet (LH).
Humant menopausgonadotropin (hMG) extraheras från urin från postmenopausala kvinnor.
Humant koriongonadotropin (hCG), extraherat från urin hos gravida kvinnor, läggs till för att bidra till den fullständiga LH-aktiviteten.

Varje injektionsflaska innehåller frystorkat pulver med 150 IU human, follikelstimulerande hormonaktivitet (FSH) och 150 IU human, luteiniserande hormonaktivitet (LH).
Humant menopausgonadotropin (hMG) extraheras från urin från postmenopausala kvinnor.
Humant koriongonadotropin (hCG), extraherat från urin hos gravida kvinnor, läggs till för att bidra till den fullständiga LH-aktiviteten.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver i injektionsflaska: vit frystorkad kaka eller pulver.
Vätska i ampull: klar och färglös injektionsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ägglossningsinduktion: För induktion av ägglossning hos kvinnor med utebliven menstruation eller ägglossning som inte har svarat på behandling med klomifencitrat.

Kontrollerad överstimulering av äggstockarna (COH) i samband med assisterad befruktning (ART): induktion av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning, t.ex. *in vitro* fertilisering (IVF-behandling).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen med Meriofert ska inledas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling mot infertilitetsproblem.

Det föreligger stora inter- och intraindividuela variationer i hur äggstockarna svarar på exogena gonadotropiner. Det är därför omöjligt att ställa upp ett enhetligt doseringsschema. Doseringen ska därför anpassas individuellt, beroende på hur äggstockarna svarar. För detta krävs kontroller med ultraljud och eventuellt även monitorering av östrogen.

Kvinnor med utebliven ägglossning:

Syftet med en behandling med Meriofert är utveckling av en enskild, mogen follikel från vilken en ägglossning kan ske ifrån när humant koriongonadotropin (hCG) administrerats.

Meriofert kan ges som daglig injektion. För patienter som menstruerar ska behandlingen påbörjas inom menstruationens första sju dagar.

En behandlingsregim som ofta används för att ett adekvat men ej för kraftigt svar ska uppnås, är inledning med 75–150 IU FSH per dag, vilket vid behov kan ökas med 37,5 IU, helst i 7- eller 14-dagarsintervall, upp till högst 75 IU.

Den högsta dagliga dosen hMG Meriofert ska inte överstiga 225 IU.

Behandlingen ska anpassas efter den enskilda patientens svar, vilket bedöms genom en ultraljudsundersökning av follikelstorleken och/eller en kontroll av östrogenhalten.

Den dagliga dosen ska sedan bibehållas fram till den pre-ovalutoriska fasen har uppnåtts. Vanligtvis räcker det med 7–14 dagars behandling för att uppnå denna fas.

Därefter avslutas administreringen av Meriofert och ägglossningen kan induceras genom administrering av humant koriongonadotropin (hCG).

Om antalet folliklar som svarar på behandlingen är för stort eller om östrogenhalten ökar för snabbt, dvs. om östrogenhalten fördubblas två eller tre dagar i rad, ska dagsdosen sänkas. Folliklar som är över 14 mm kan leda till graviditet, vilket innebär att flera, över 14 mm stora folliklar under den pre-ovalutoriska fasen utgör en risk för flerbörd. För att undvika flerbörd ska behandlingen med hCG i sådana fall inte genomföras och ska graviditet undvikas. Patienten ska använda preventivmedel i form av barriärmetod eller avstå från samlag tills nästa menstruation (se avsnitt 4.4). Behandlingen i nästföljande behandlingscykel ska återupptas med lägre dos än den i föregående cykel.

Om en patient inte har svarat adekvat efter fyra veckors behandling ska behandlingscykeln avbrytas och patienten få börja om med en inledande dos som är högre än den i föregående cykel.

När väl det idealiska behandlingssvaret har uppnåtts ska en engångsdos med 5 000–10 000 IU hCG administreras, 24–48 timmar efter den sista injektionen av Meriofert.

Patienten rekommenderas att ha samlag samma dag som injektionen med hCG ges samt påföljande dag.

Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som inom ramen för assisterad befruktning genomgår stimulering för induktion av multipel follikelutveckling:

Nedreglering av hypofysaktiviteten för att undertrycka LH-toppen och bibehålla basala nivåer av LH, görs idag vanligen genom administrering av en GnRH-agonist (gonadotrophin releasing hormone agonist) eller en GnRH-antagonist (gonadotrophin releasing hormone antagonist).

I ett ofta använt protokoll, inleds administreringen av Meriofert ungefär två veckor efter påbörjad agonistbehandling. Båda behandlingarna fortgår sedan tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. T.ex. efter två veckors nedreglering av hypofysaktiviteten med en agonist, administreras Meriofert, 150–225 IU under fem-sju dagar. Därefter anpassas dosen efter patientens äggstockssvar.

I ett annat protokoll för kontrollerad överstimulering av äggstockarna, ingår daglig administrering av Meriofert, 150–225 IU med inledning på cykeldag två eller tre. Behandlingen fortgår tills tillräcklig follikelutveckling har uppnåtts, vilket bedöms genom monitorering av östrogen i serum och/eller en ultraljudsundersökning. Dosen justeras efter hur patienten svarar på behandlingen men överskrider vanligtvis inte 450 IU om dagen. Adekvat follikelutveckling uppnås i genomsnitt runt behandlingsdag tio (5–20 dagar).

När ett optimalt behandlingssvar har uppnåtts administreras en injektion med hCG, 5 000–10 000 IU, 24–48 timmar efter den sista injektionen med Meriofert, för induktion av den slutliga follikelmognaden.

Äggen tas ut 34–35 timmar senare.

Pediatrisk population

Detta läkemedel är inte avsett för användning till barn.

Administreringssätt

Meriofert är avsett för subkutan och intramuskulär administrering.

Pulvret ska beredas med tillhandahållen vätska, omedelbart före användning.

Administrera Meriofert långsamt subkutant för att förebygga smärta och minimera läckaget på injektionsstället i samband med injektionen. Alternera subkutant injektionsställe för att förebygga lipoatrofi. Kassera eventuellt överbliven injektionsvätska.

Subkutana injektioner kan administreras av patienten själv, förutsatt att anvisningar och rekommendationer av läkaren följs strikt.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot menotropin eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Förstorade äggstockar eller cystor som ej är relaterade till ett polycystiskt ovarialsyndrom
- Gynekologiska blödningar av okänd orsak
- Cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
- Tumörer i hypotalamus eller hypofysen

Meriofert är kontraindicerat när ett effektivt behandlingssvar inte kan uppnås, till exempel vid:

- primär äggstockssvikt,
- missbildningar i könsorganen som inte är förenliga med graviditet,
- fibrösa tumörer i livmodern som inte är förenliga med graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

Anafylaktiska reaktioner kan uppstå, särskilt hos patienter med känd överkänslighet mot gonadotropiner. Den första injektionen av Meriofert måste alltid ges under direkt överinseende av läkare, på en plats där det finns hjärt- och lungräddningsutrustning.

Den första injektionen av Meriofert måste alltid ges under direkt överinseende av läkare.

Endast motiverade patienter som fått utbildning och ordentliga anvisningar får själva ge sig injektioner med Meriofert. Innan en patient själv ger sig en injektion måste hon ha fått anvisning i hur subkutana injektioner ges, var injektionerna kan ges och hur injektionsvätskan bereds.

Innan behandlingen inleds måste paret genomgå en infertilitetsutredning och sedvanliga kontraindikationer mot graviditet måste undersökas. Framför allt ska patienterna undersökas med avseende på hypotyreos, nedsatt binjurebarksfunktion, hyperprolaktinemi och tumörer i hypofysen eller hypotalamus mot vilka lämplig, specifik behandling ges.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Innan behandlingen ska en ultraljudsundersökning av follikelbildningen göras och östrogenhalten bestämmas. Dessa parametrar ska sedan monitoreras med jämna mellanrum under behandlingen. Detta är särskilt viktigt i början av stimuleringsbehandlingen (se nedan).

Förutom att ett stort antal folliklar kan bildas kan östrogenhalten stiga mycket snabbt, t. ex. fördubblas dagligen under två eller tre, på varandra följande dagar och eventuellt uppgå till mycket höga värden. Diagnosen ”ovariell hyperstimulering” kan bekräftas genom en ultraljudsundersökning. Om en oönskad ovariell hyperstimulering sker, (dvs. som inte ingår i den kontrollerade ovariella hyperstimuleringen i ett program för assisterad befruktning som leds av läkare), ska administreringen av Meriofert avbrytas. I sådana fall måste en graviditet undvikas och behandlingen med hCG avbrytas eftersom den förutom en multipel ägglossning kan inducera ett ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Kliniska tecken och symptom på lätt överstimuleringsyndrom är buksmärta, illamående, diarré samt lätt till måttlig förstoring av äggstockarna och äggstockscystor. I sällsynta fall uppstår ett allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom vilket kan vara livshotande. Detta karaktäriseras av stora äggstockscystor som är på bristningsgränsen, ascites, ofta pleuravätska och viktuppgång. I sällsynta fall kan venös eller arteriell trombos och/eller embolism uppkomma i samband med OHSS (se avsnitt 4.8).

Flerbörd

Hos patienter som genomgår assisterad befruktning är risken för flerbörd huvudsakligen förknippad med antalet återinförda embryon. Förekomsten av flerbörd är högre hos patienter som får behandling för äggstocksstimulering än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörd är tvillingar. För att minska för flerbörd rekommenderas noggrann övervakning av äggstockssvaret.

Missfall

Förekomsten av spontanabort är högre bland de patienter som får behandling med hMG än hos normalbefolkningen. Den är dock jämförbar med förekomsten bland kvinnor med andra fertilitetsrubbingar.

Utomkvedshavandeskap

Kvinnor i fertil ålder som genomgår assisterad befruktning, i synnerhet IVF-behandling har ofta äggladaranomalier varför förekomsten av utomkvedshavandeskap hos dem kan vara ökad. Det är därför viktigt att på ett tidigt stadium få bekräftat att graviditeten är intrauterin genom en ultraljudsundersökning.

Tumörer i reproduktionsorganen

Det har inkommit rapporter om äggstockscancer och andra, både benigna och maligna former av cancer i reproduktionsorganen hos kvinnor som har genomgått behandling med flera olika läkemedelsregimer mot infertilitet. Det har ännu inte fastställts om behandlingen med gonadotropin ökar den grundläggande risken för tumörer hos kvinnor som är infertila.

Medfödda missbildningar

Efter assisterad befruktning kan förekomsten av medfödda missbildningar vara aningen högre än efter spontan graviditet. Man tror att detta beror på skillnader i egenskaper hos föräldrarna (t. ex. moderns ålder, spermernas egenskaper), och på flerbörd.

Biverkningar i form av tromboembolism

Kvinnor med allmänt kända riskfaktorer för tromboembolism, såsom egen sjukdomshistoria eller familjär disposition, kraftig övervikt (BMI >30 kg/m²) eller trombofili, kan löpa ökad risk för venös eller arteriell tromboembolism, under eller efter behandlingen med gonadotropiner. För dessa kvinnor måste fördelarna med administrering av gonadotropin vägas mot riskerna (se avsnitt 4.8).

Ytterligare information

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per beredd lösning, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med andra läkemedel för Meriofert har utförts på människor. Fastän klinisk erfarenhet saknas förväntas samtidig användning av Meriofert, 75–150 IU och klomifencitrat kunna öka follikelsvaret. När GnRH-agonister används för desensibilisering av hypofysen kan det fordras en högre dos av Meriofert, 75–150 IU för att erhålla ett adekvat follikelsvar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Meriofert ska inte användas under graviditet.

Det har inte rapporterats några teratogena risker efter kontrollerad äggstocksstimulering med urinderiverat gonadotropin i den kliniska vardagen. Det finns till dags datum inga andra relevanta, epidemiologiska data att tillgå.

Djurstudier visar inte på någon teratogen effekt.

Amning

Meriofert ska inte användas under amning.

Utsöndringen av prolaktin under amning kan medföra att äggstockarna svarar dåligt på stimuleringen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Meriofert påverkar sannolikt inte patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den mest relevanta biverkningen som uppkommit i kliniska studier med Meriofert, är överstimulering av äggstockarna (OHSS) som har varit dosrelaterad och i allmänhet av lätt intensitet samt med lätt äggstocksförstoring och obehagskänsla eller smärta i buken. Endast i ett fall har OHSS givit symptom av svår intensitet.

De vanligaste biverkningarna av Meriofert var huvudvärk och uppspänd buk samt illamående, uttalad trötthet, yrsel och smärta vid injektionsstället.

I nedanstående tabell anges de viktigaste biverkningarna (>1 %) hos kvinnor som fått behandling med Meriofert i kliniska studier. Biverkningarna anges efter frekvens per organsystem. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i sjunkande allvarlighetsgrad.

Inom varje organklass rangordnas biverkningarna under olika rubriker efter frekvens, med de vanligast förekommande biverkningarna först, enligt följande klassificering:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem*	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Uppspänd buk
	Vanliga	Obehagskänsla i buken, buksmärta, illamående
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta, tyngdkänsla
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Ovariellt hyperstimuleringsyndrom, bäckensmärta, ömhet i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta vid injektionsstället, reaktioner vid injektionsstället, uttalad trötthet, sjukdomskänsla, törst
Blodkärl	Vanliga	Vallningar
	Sällsynta	Tromboemboliska händelser

*Listan innehåller de mest adekvata termerna för beskrivning av bestämda reaktioner som finns i MedDRA. Synonymer eller relaterade tillstånd står inte med på listan men ska även de tas i beaktande.

Från publicerade studier: Följande biverkningar har observerats hos patienter som fått behandling med humana, menopausala gonadotropiner.

*Allvarligt ovarieellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) med markant äggstocksförstoring och cystbildning, akut buksmärta, ascites, pleuralvätskeutgjutning, hypovolemi, chock och tromboemboliska sjukdomar (se även avsnitt 4.4).

* Vridna äggstockar, vanligtvis i samband med svåra fall av överstimulering av äggstockarna.

* Ruptur av äggstockscystror med intraperitoneal blödning. Dödlig utgång vid cystruptur har rapporterats.

*Allergiska reaktioner, även med allmänna symptom, har rapporterats efter behandling med läkemedel som innehåller gonadotropin (se även avsnitt 4.4).

Lokala reaktioner vid injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärken, svullnad och/eller irritation, är biverkningar som kan förväntas efter administrering av gonadotropiner.

Frekvensen av sådana biverkningar förväntas vara högre efter intramuskulär än efter subkutan administrering.

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet

Fimea Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga tillgängliga uppgifter om akut toxicitet av menotropin hos människa, men den akuta toxiciteten hos beredningar med urinderiverat gonadotropin har i studier på djur visats vara mycket låg. En för hög dos av menotropin kan leda till överstimulering av äggstockarna (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropiner.

ATC-kod: G03GA02

Den verksamma substansen i Meriofert är höggradigt renat menotropin.

Den follikelstimulerande hormonaktiviteten (FSH) i Meriofert erhålls ur urin från kvinnor i det postmenopausala stadiet. Den luteiniserande aktiviteten (LH) erhålls både ur urin från kvinnor i det postmenopausala stadiet och från kvinnor som är gravida. Beredningen är standardiserad och ska ha ett FSH-/LH-förhållande på ungefär 1.

FSH-komponenten i menotropinet inducerar i äggstockarna en ökning av antalet växande folliklar och stimulerar deras utveckling. Under inflytande av LH-komponenten ökar det follikelstimulerande hormonet östradiolbildningen i granulosa-cellerna, genom att aromatisera androgener som härrör från teka-celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska effekten av menotropin beror huvudsakligen på innehållet av FSH. Farmakokinetiken hos menotropin efter intramuskulär eller subkutan administrering uppvisar stora variationer mellan olika individer. Enligt uppgifter som inhämtats från studierna som har gjorts på menotropin, uppnås den högsta FSH-halten i serum efter en enskild injektion med 300 IU, ungefär 19 timmar efter en intramuskulär injektion och 22 timmar efter en subkutan injektion. Den högsta FSH-koncentrationen uppgick i studierna till $6,5 \pm 2,1$ IU/l med en AUC_{0-t} på $438,0 \pm 124,0$ IUxh/l efter intramuskulär administrering.

Efter subkutan administrering uppgick C_{\max} till $7,5 \pm 2,8$ IU/l med en AUC_{0-t} på $485,0 \pm 93,5$ IUxh/l. AUC- och C_{\max} -halterna för LH visade sig vara signifikant lägre i gruppen om fått subkutan injektion jämfört med gruppen som fått intramuskulär injektion. Detta resultat kan bero på att det i båda grupperna spårades mycket låga halter (nära eller under detektionsgränsen) samt på stora variationer hos och mellan olika individer.

Därefter sjönk serumhalten med en halveringstid på ungefär 45 timmar efter intramuskulär administrering och 40 timmar efter subkutan administrering.

Utsöndringen av administrerat menotropin sker framför allt genom njurarna.

Det har inte genomförts några farmakokinetiska studier med patienter som har nedsatt lever- eller njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det har inte genomförts några icke-kliniska studier med Meriofert.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: laktosmonohydrat

Vätska: natriumklorid och vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Eftersom blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Det rekommenderas att injektionsvätskan används omedelbart efter beredningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan och ampullen med spädningsvätska i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 sats innehåller: en injektionsflaska med pulver (i glas av typ I) som är förseglad med en gummipropp (av silikoniserad bromobutyl) som hålls på plats med en flip-off-kapsyl (av aluminium och färgad plast: ljusgrön - 75 IU, mörkgrön - 150 IU) + 1 ml spädningsvätska i en ampull (i glas av typ I).

Förpackningsstorlekar med 1, 5 eller 10 satser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska beredas strax innan injektionen.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Läkemedlet måste beredas under aseptiska förhållanden.

Meriofert får endast beredas med den vätska som tillhandahålls i förpackningen.

Gör i ordning ett rent område för beredningen och tvätta först händerna innan lösningen bereds.

Placera följande delar på den rena ytan:

- Två bomullstussar som fuktats med sprit (medföljer ej)

- En injektionsflaska med Meriofert pulver
- En ampull med spädningsvätska
- En spruta (medföljer ej)
- En kanyl för att göra i ordning sprutan (medföljer ej)
- En tunn kanyl för subkutan injektion (medföljer ej)

Beredning av pulver för injektionsvätska, lösning

Öppna ampullen med lösningen, innehållande den klara vätskan.

En färgad prick är markerat på spetsen av ampullen med lösning:

Vid denna prick är ampullens hals speciellt utformad för att lättare gå sönder. Knacka försiktigt på toppen av ampullen för att få bort all vätska som kan finnas kvar i spetsen. Tryck stadigt ovanför halsen på ampullen och bryt den samtidigt som du lyfter upp den vid den färgade pricken. Placera försiktigt den öppnade ampullen på beredningsområdet.

Dra ut lösningen:

Fäst beredningskanylen (lång kanyl) på sprutan. Med sprutan i ena handen, håll den nyligen öppnade ampullen med lösning, placera kanylen i den och dra försiktigt upp hela innehållet i ampullen. Sätt på skyddsloppet på kanylen och placera sprutan mycket försiktigt på beredningsområdet och undvik att vidröra kanylen.

Förberedelser inför beredningen av injektionsvätskan:

1. Ta av aluminiumkapsylen på injektionsflaskan med Meriofert pulver och desinficera gummiproppen med en bomullstuss som fuktats i sprit.
2. Ta sprutan och spruta långsamt in spädningsvätskan i injektionsflaskan med pulver, genom gummiproppen.
3. Rulla försiktigt injektionsflaskan mellan händerna tills pulvret är helt och hållet upplöst. Var noga med att det inte bildas skum.
4. Dra långsamt upp lösningen i sprutan när pulvret är upplöst (det löser oftast upp sig med en gång).

När mer än en injektionsflaska med Meriofert bereds, ska det beredda innehållet i den första injektionsflaskan dras upp i sprutan och långsamt sprutas in i en andra injektionsflaska, när steg 1–4 har upprepats.

Om flera injektionsflaskor med pulver används, kommer mängden menotropin i 1 ml beredd lösning att vara som följer:

Meriofert 75 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	
Antal injektionsflaskor som används	Total mängd menotropin i 1 ml lösning
1	75 IU
2	150 IU
3	225 IU
4	300 IU
5	375 IU
6	450 IU

Meriofert 150 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	
Antal injektionsflaskor	Total mängd menotropin i 1 ml

som används	lösning
1	150 IU
2	300 IU
3	450 IU

Lösningen måste vara klar och färglös.

Kassera alla delar som använts:

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. När injektionen har givits färdigt ska alla kanyler och tomma sprutor kasseras i en härför avsedd behållare.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martiri di Cefalonia, 2
26900 Lodi
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

75 IU: 42508
150 IU: 42509

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.07.2024