

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meriofert Set 900 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen moniannosinjektiopullo sisältää kylmäkuivattua kuiva-ainetta, jossa on 900 IU ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (FSH) ja 900 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 esitäytetyssä ruiskussa: 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 lisääntymismenetyksissä (ART): useiden follikkeleiden samanaikaiseen kypsyttämiseen naisilla, osana avusteisia lisääntymismenetyksiä, kuten koeputkihedeilmöitystä (IVF).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Munasarjojen vasteessa eksogeenisiin gonadotropiineihin on suuria yksilöiden välisiä ja sisäisiä vaihteluita. Tämän vuoksi yhtenäisiä annostusohjeita ei voida antaa. Sen vuoksi annostus tulee sovittaa yksilöllisesti munasarjavasteen mukaan. Tämä edellyttää ultraäänitutkimusta ja voi sisältää myös estradiolipitoisuuksien seuranta.

Naiset, joilla on anovulaatio:

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

Meriofert Set voidaan antaa päivittäisenä injektiona. Naisilla, 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:lla (enintään 75 IU:hun asti) mieluiten 7 tai 14 päivän välein riittävän, mutta ei liiallisen vasteen saavuttamiseksi.

Meriofert Set-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 mittaamalla estrogeenipitoisuudet.

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

Tämän jälkeen Meriofert Set-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, monta yli 14 mm:n preovulatorista follikkelia 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 Set-injektiosta.

Potilaan suositellaan olevan yhdynnässä hCG:n injektiopäivänä 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 Set-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 Set-valmistetta ensimmäisten viiden–seitsemän päivän ajan. Sen jälkeen annostus sovitetaan potilaan munasarjavasteen mukaan.

Vaihtoehtoisessa kontrolloidun munasarjojen hyperstimulaation protokollassa annetaan 150–225 IU Meriofert Set-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 toivottu vaste on saatu aikaan, tulee antaa yksi 5 000–10 000 IU:n injektio hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä Meriofert Set-injektiosta follikkelien lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi.

Munasolut kerätään 34–35 tuntia myöhemmin.

Pediatriset potilaat

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille.

Antotapa

Meriofert Set on tarkoitettu annettavaksi ihon alle.

Jotta ehkäistään kipua ja valmisteen vuotoa injektiokohdassa, injektio tulee antaa hitaasti. Injektiokohtaa tulee vaihdella lipoatrofian ehkäisemiseksi.

Koska injektiopullo sisältää lääkettä usean vuorokauden hoitoa varten, lääkevalmisteen mukana toimitetaan 12 antoruiskua, joissa on FSH:ta/LH:ta koskeva IU-asteikko. Asteikon ansiosta injektiopullostaa voidaan vetää oikean IU-yksikkömäärän suuruinen kerta-annos Meriofert Set-valmistetta. Potilaille voidaan suositella Meriofert Set-valmisteen injisointia itse. Heille on opetettava asianmukaiset käyttökuntoon saattamis- ja injisointitekniikat ennen käytön aloittamista.

Ks. kohdasta 6.6 sekä pakkausselosteen käyttöohjeista ohjeet lääkevalmisteen annosta ja saattamisesta käyttökuntoon.

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 Set 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 varotoimet

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

Ensimmäinen Meriofert Set-injektio tulee aina suorittaa lääkärin valvonnassa.

Meriofert Set-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 injektioneste valmistetaan.

Ennen hoidon aloittamista tulee pariskunnan lapsettomuus tutkia asianmukaisesti ja arvioida edellä mainitut raskauden vasta-aiheet. Lisäksi potilaat on arvioitava kilpirauhasen vajaatoiminnan, lisämunaiskuoren vajaatoiminnan, hyperprolaktinemian ja aivolisäkkeen tai hypotalamuksen kasvainten varalta, ja näihin annetaan asianmukaisia erityishoitoja.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Follikkelien kypsymisen ultraäänitutkimus ja estradiolipitoisuuden määrittäminen tulee suorittaa ennen hoitoa, ja näitä tulee seurata 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 munasarjojen hyperstimulaatio tapahtuu epätoivotusti (ts. ei osana kontrolloitua munasarjojen hyperstimulaatiota lääketieteellisesti avustetuissa lisääntymisohjelmissä),

Meriofert Set-valmisteiden 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 vakavaa munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen. Sille ovat ominaisia suuret munasarjakystat (jotka ovat alttiita repeytymille), vesivatsa, usein vesirinta ja painonnousu. Harvoissa tapauksissa OHSS:n yhteydessä voi esiintyä laskimo- tai valtimotukoksia (ks. kohta 4.8).

Monisikiöraskaudet

Potilailla, joille tehdään ART-toimenpiteitä, monisikiöraskauksien riski liittyy lähinnä siirrettyjen alkuiden lukumäärään. Ovulaation induktiohoito saavilla potilailla monisikiöraskauksien ja monikkosynnytysten ilmaantuvuus on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöittymiseen verrattuna. Valtaosa monisikiöhedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta (ks. kohta 4.2).

Raskauden keskeytyminen

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

Kohdunulkoinen raskaus

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

Lisääntymiselinten kasvaimet

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

Synnyttämisen epämuodostuma

Synnyttämisen 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, kuten tapahtuma henkilökohtaisessa tai sukuanamneesissa, vaikea lihavuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) tai trombofilia, saattaa olla suurempi laskimo- tai valtimotromboembolisten tapahtumien riski gonadotropiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Näillä naisilla gonadotropiinin antamisen hyötyjä on punnittava riskeihin nähden (ks. kohta 4.8).

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Meriofert Set on biologisesti vaikuttava aine, joka voi aiheuttaa niin ei-vakavia kuin vakaviakin haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), eivätkä sitä saa määrätä muut kuin hedelmättömyyden hoitoon erikoistuneet lääkärit.

Lisätietoa

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Meriofert Set-valmistetta koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisillä. Vaikka kliinistä kokemusta ei ole, on odotettavissa, että Meriofert Set 900 IU:n ja klomifeenisitraatin samanaikainen käyttö saattaa tehostaa follikkelivastetta. Kun GnRH-agonistia käytetään aivolisäkkeen desensitisaatiossa, suurempi annos Meriofert Set 900 IU -valmistetta saattaa olla tarpeen riittävän follikkelivasteen saavuttamiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Meriofert Set-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.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

Meriofert Set-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Imetyksen aikana prolaktiinin eritysvaihtelu voi aiheuttaa huonon vasteen munasarjojen stimulaatiolle.

Hedelmällisyys

Meriofert Set on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömyyden hoitoon (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Meriofert Set ei todennäköisesti vaikuta potilaan ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Merkittävin (ei-vakava) haittavaikutus kliinisissä Meriofert Set-valmisteella toteutetuissa tutkimuksissa on (annokseen liittyvä) munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS), joka on yleensä lievä ja jossa esiintyy vähäistä munasarjojen laajentumista, vatsavaivoja tai kipua. Vain kahdessa tapauksessa OHSS oli vakava.

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

Seuraavassa taulukossa esitetään tärkeimmät lääkkeen haittavaikutukset (> 1 %) naisilla, joita hoidettiin Meriofert Set-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
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kipu injektio kohdassa, injektio kohdan 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.

*Keskivaikeana tai vaikeana ilmenevä munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS), jossa on huomattavaa munasarjojen laajentumista ja/tai kystan muodostumista, akuuttia vatsakipua, vesivatsaa (melko harvinainen) ja komplikaatioita, esim. pleuraeffuusiota, hypovolemiaa, munasarjan kiertymiä ja tromboembolisia häiriöitä (harvinaisia) (ks. myös kohta 4.4). Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa Meriofert Set-hoitoa sai 231 potilasta, ilmoitettiin kaksi vakavaa OHSS-tapausta (0,9 %).

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 Set-valmisteeseen vaikuttava aine on voimakkaasti puhdistettu ihmisen menopausaalinen gonadotropiini.

FSH-aktiivisuus Meriofert Set-valmisteessä 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 ihon alle annon jälkeen on havaittu suurta yksilöiden välistä vaihtelua.

Menotropiinilla tehdyistä tutkimuksista kerättyjen tietojen mukaan yhden ihon alle annetun 300 IU:n injektion jälkeen FSH:n korkein seerumitaso saavutetaan noin 22 tuntia injektion jälkeen. FSH:n huippupitoisuus (C_{max}) on $7,5 \pm 2,8$ IU/l ja AUC_{0-t} on $485,0 \pm 93,5$ IU x h/l. Sen jälkeen pitoisuus seerumissa pienenee; puoliintumisaika on noin 40 tuntia. LH-pitoisuudet osoittautuivat erittäin alhaisiksi (ollen lähellä toteamisrajoja tai niiden alapuolella), ja yksilöiden sisäinen ja yksilöiden välinen vaihtelu oli suurta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine: laktoosimonohydraatti, polysorbaatti 20, dinatriumfosfaattidihydraatti, fosforihappo ja natriumhydroksidi

Liuotin: metakresoli 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.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuosta voidaan säilyttää enintään 28 vuorokautta enintään 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Ennen käyttökuntoon saattamista: Säilytä 2 °C – 8 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Ei saa jäätyä ennen käyttökuntoon saattamista eikä sen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

1 setti sisältää seuraavat:

- 1 kuiva-ainetta sisältävä injektio pullo (tyypin I lasi). Injektio pullo on suljettu kumisulkimella (silikonisoitu bromobutyylillä), jota pitää paikallaan irti napsautettava korkki (alumiini ja värillinen muovi)
- 1 liuotinta sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin I lasi). Ruiskussa on kärkisuojuus (isopreeni ja bromibutyylillä) ja männän pysäytin (klorobutyylillä silikonilla), ja se on pakattu PVC-kuplapakkaukseen, jossa on 1 neula käyttökuntoon saattamista varten
- 12 alkoholi pyyhettä
- 12 kertakäyttöistä ruiskua ihon alle antoa varten. Kussakin ruiskussa on esiliitetty neula ja FSH:ta/LH:ta koskeva IU-asteikko.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen injektio pullo on tarkoitettu useita käyttökertoja varten.

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon juuri ennen ensimmäistä injektio ta aseptista tekniikkaa käyttäen. Käyttökuntoon saattamiseen saa käyttää ainoastaan pakkauksessa olevaa liuotinta.

Injektio pullon kumikalvon saa lävistää enintään 13 kertaa (kerran käyttökuntoon saatettaessa ja 12 kertaa vedettäessä annos injektio pullosta).

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia. Liuosta ei saa antaa, jos siinä on hiukkasia tai se ei ole kirkasta tai väritöntä.

Injektio kuiva-aineen saattaminen käyttökuntoon

Valmista liuos injektio ta varten:

- Poista suojuus liuottimen sisältävästä esitäytetystä ruiskusta; kiinnitä käyttökuntoon saattamiseen tarkoitettu neula ruiskuun poistamatta neulansuojusta.
- Poista värillinen irti napsautettava muovikorkki injektio pullosta työntämällä sitä peukalolla varovasti ylöspäin. Desinfioi kumipäällys asianmukaisella desinfiointiaineella ja anna kuivua.
- Ota ruisku käteesi ja poista neulansuojuus. Työnnä neula injektio pullon kumipäälläyksen keskiosan läpi. Lisää kaikki liuotin kuiva-aineen sisältävään injektio pulloon painamalla mäntä

napakasti pohjaan.

- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes liuos on kirkasta. Yleensä kuiva-aine liukenee välittömästi. Varmista, että käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta.
- Kun kuiva-aine on liennut, ota käteesi yksi kertakäyttöruiskuista, joissa on esiliitetty neula. Poista neulansuojus ja työnnä neula pystysuorassa asennossa injektiopullon kumipääilyksen keskiosan läpi. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä antoruiskuun lääkärin määräämä annos Meriofert Set-valmistetta.

HUOM.

- **Koska injektiopullo sisältää lääkettä usean vuorokauden hoitoa varten, on varmistettava, että injektiopullostaan vedetään vain lääkärin määräämä määrä lääkettä.**
- **Älä poista esitetytyn ruis-kun ulkonevassa reunassa olevaa apuvälineettä (valkoinen rengas), sillä se estää männän tulpan tahattoman poisvetäytymisen ruis-kusylinteristä ja helpottaa ruis-kun käyttöä injektio-aikana.**

Täydelliset, yksityiskohtaiset käyttöohjeet, ks. pakkausseloste (kohta 3).

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti panemalla se asianmukaiseen astiaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39607

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.01.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meriofert Set 900 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje multidos-injektionsflaska innehåller frystorkat pulver med 900 IU human, follikelstimulerande hormonaktivitet (FSH) och 900 IU human, luteiniserande hormonaktivitet (LH).

Humant menopausalt gonadotropin (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. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Pulver i injektionsflaska: vit frystorkad kaka eller pulver

Vätska i förfylld spruta: klar och färglös lösning

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

Det föreligger stora inter- och intraindividuell 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 Set är utveckling av en enskild, mogen follikel från vilken en ägglossning kan ske ifrån när humant koriongonadotropin (hCG) administrerats.

Meriofert Set kan ges som daglig injektion. För kvinnor 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 Set 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 Set 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, d.v.s. 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 Set.

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 Set 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 Set, 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 Set, 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 Set, för induktion av den slutliga follikelmognaden.

Äggen tas ut 34–35 timmar senare.

Pediatrik population

Detta läkemedel är inte avsett för användning till barn.

Administreringssätt

Meriofert Set är avsett för subkutan administrering.

Injektionen ska administreras långsamt för att förebygga smärta och minimera läckaget på injektionsstället. Alternera injektionsställe för att förebygga lipoatrofi.

Eftersom denna injektionsflaska innehåller läkemedel för flera dagars behandling, 12 sprutor för administrering graderade i FSH/LH IU (enheter) ges för att dra upp den korrekta enkeldosen av Meriofert Set i IE (enheter). Meriofert Set kan rekommenderas för självadministrering av patient. Patienter måste utbildas i lämpliga berednings-/injektionstekniker före användning.

Anvisningar om produktberedning och administrering finns i avsnitt 6.6 och användarinstruktioner som medföljer bipacksedeln.

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 Set 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 Set måste alltid ges under direkt överinseende av läkare, på en plats där det finns hjärt- och lungräddningsutrustning.

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

Endast motiverade patienter som fått utbildning och ordentliga anvisningar får själva ge sig injektioner med Meriofert Set. 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 ovannämnda kontraindikationer mot graviditet måste undersökas. Därutöver ska patienterna undersökas med avseende på hypotyreos, nedsatt binjurebarksfunktion, hyperprolaktinemi och tumörer i hypofysen eller hypotalamus mot vilka lämplig, specifik behandling ges.

Överstimuleringsyndrom (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 "överstimulerade äggstockar" kan bekräftas genom en ultraljudsundersökning. Om en oönskad överstimulering av äggstockarna sker, dvs. som inte ingår i den kontrollerade överstimuleringen av äggstockarna i ett program för assisterad befruktning som leds av läkare, ska administreringen av Meriofert Set avbrytas. I sådana fall måste en graviditet undvikas och

behandlingen med hCG avbrytas eftersom den förutom en multipel ägglossning kan inducera ett överstimuleringsyndrom (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 överstimuleringsyndrom 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 ett överstimuleringsyndrom (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 (se avsnitt 4.2).

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 äggledaranomalier varför förekomsten av utomkvedshavandeskap hos dem kan vara ökad. Det är därför viktigt att på ett tidigt stadium få bekräftat att graviditeten är intrauterin, och inte ektopisk, 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).

Spårbarhet

För att underlätta spårbarheten av detta biologiska läkemedel, måste namn och tillverkningsnummer av det administrerade läkemedlet dokumenteras korrekt.

Meriofert Set är en substans med biologisk aktivitet, som kan generera från icke-allvarliga till allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8) och får endast användas av läkare som är experter på behandling av infertilitet.

Ytterligare information

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier för Meriofert Set har utförts på människor. Fastän klinisk erfarenhet saknas förväntas samtidig användning av Meriofert Set, 900 IU och klomifencitrat kunna öka follikelsvaret. När GnRH-agonister används för desensibilisering av hypofysen kan det fordras en högre dos av Meriofert Set, 900 IU för att erhålla ett adekvat follikelsvar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Meriofert Set 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 Set ska inte användas under amning.

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

Fertilitet

Meriofert Set är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Den mest (icke seriösa) relevanta biverkningen som uppkommit i kliniska studier med Meriofert Set, 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. Två fall av OHSS var allvarliga.

De vanligaste biverkningarna av Meriofert Set 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 Set 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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta, tyngdkänsla
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	OHSS, 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.

*Överstimuleringsyndrom (OHSS) i den medel till svåra presentationen med markant äggstocksförstoring och/eller cystbildning, akut buksmärta, ascites (mindre vanlig), och komplikation såsom pleuralvätskeutgjutning, hypovolemi, äggstocksvidning och tromboemboliska sjukdomar (sällsynta) (se även avsnitt 4.4). I två kliniska studier med 231 patienter som behandlades med Meriofert Set rapporterades två seriösa fall av OHSS (0,9 %)

*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.-

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 Set är höggradigt renat menotropin.

Den follikelstimulerande hormonaktiviteten (FSH) i Meriofert Set 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 granulocellerna, genom att aromatisera androgener som härrör från tekaceller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska effekten av menotropin beror huvudsakligen på innehållet av FSH. Farmakokinetiken hos menotropin efter 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 subkutan injektion med 300 IU, ungefär 22 timmar efter en subkutan injektion. Den högsta FSH-koncentrationen uppgick till (C_{max}) $7,5 \pm 2,8$ IU/l med en AUC_{0-t} på $485,0 \pm 93,5$ IExh/l.

Efter det sjönk serumkoncentrationen med en halveringstid på ungefär 40 timmar. Detekterade LH koncentrationerna visade sig vara väldigt låga (nära eller under detektionsgränsen) med stora variationer hos och mellan olika individer.

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 Set.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: laktosmonohydrat, polysorbat 20, dinatriumfosfatdihydrat, fosforsyra och natriumhydroxid
Vätska: metakresol och vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning kan läkemedlet förvaras i max 28 dagar vid högst 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Innan beredning: Förvaras i kylskåp 2 °C -8 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Får ej frysas innan eller efter beredning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 sats innehåller:

- 1 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)
- 1 förfylld spruta med vätska (i glas av typ I), försedd med sprutpropp (av isopren och bromobutyl) och sprutkolv (av klorbutyl med silikon), packad i en blisterförpackning av PVC med 1 kanyl för beredningen
- 12 alkoholservetter
- 12 engångssprutor med en inkopplad kanyl för subkutan administration graderad i FSH/LH enheter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är avsedd för flera användningar.

Pulvret måste omedelbart beredas före första injektionen via aseptisk teknik. Endast vätskan som tillhandahålls i förpackningen ska användas för beredning.

Gummipoppen på injektionsflaskan ska inte punkteras mer än 13 gånger (1 gång för beredning, 12 gånger för att erhålla en dos).

Den beredda lösningen ska vara klar, färglös, och fri från synliga partiklar.

Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller om den inte är klar och färglös.

Beredning av pulver för injektionsvätska, lösning

Förbered lösningen för injektion:

- Ta av sprutproppen på den förfyllda sprutan innehållande vätskan, sätt på kanylen för beredning med skyddshöljet fortfarande på sprutan.
- Ta av den färgade plast flip-off-kapsylen från injektionsflaskan genom att trycka upp den med tummen och desinficera gummi proppen med lämpligt desinfektionsmedel och låt torka.
- Ta upp sprutan, avlägsna skyddshöljet på kanylen och tryck kanylen igenom mittendelen av gummiproppen på flasktoppen. Tillsätt vätskan, tryck ner kolven ordentligt för att tömma all vätska till pulvret.
- Snurra försiktigt injektionsflaskan tills lösningen är klar (ej grumlig). Generellt löses pulvret upp omedelbart. Kontrollera att den beredda lösningen är klar.
- När pulvret är upplöst, ta en av engångssprutorerna med inkopplad kanyl som medföljer, ta bort skyddshöljet från kanylen och sätt in kanylen vertikalt i mitten av flasktoppen. Vrid injektionsflaskan upp och ner och ta ut den förskrivna dosen Merofert till administrationssprutan.

KOM IHÅG:

- Eftersom injektionsflaskan innehåller läkemedel för flera dagars behandling, måste du vara säker att du endast drar upp den förskrivna dosen.
- Ta inte bort bakstoppet (den vita kragen) från den förfyllda sprutan eftersom det förhindrar oavsiktligt tillbakadragande av proppen och förbättrar sprutans hantering under injektionen.

För fullständiga detaljerade instruktioner för användning, läs bipacksedeln (avsnitt 3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar 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

39607

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.01.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.07.2024