

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää kylmäkuivattua jauhetta, jossa on 75 IU ihmisen follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH) ja 75 IU ihmisen luteinisoivaa hormonia (LH).

Ihmisen menopausaalinen gonadotropiini (hMG), joka on eristetty postmenopausaalisten naisten virtsasta. Ihmisen koriongonadotropiinia (hCG), joka eristetään raskaana olevien naisten virtsasta, lisätään LH:n kokonaisaktiivisuuden lisäämiseksi.

Jokainen injektiopullo sisältää kylmäkuivattua jauhetta, jossa on 150 IU ihmisen follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH) ja 150 IU ihmisen luteinisoivaa hormonia (LH).

Ihmisen menopausaalinen gonadotropiini (hMG), joka on eristetty 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.

Jauhe injektiopullossa: valkoinen tai kylmäkuivattu kakku tai jauhe

Liuotin esitätetyssä 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 lisääntymismenetelmissä (ART): useiden follikkeleiden samanaikaiseen kypsyttämiseen naisilla, osana avusteisia lisääntymismenetelmiä, kuten koeputkihedelmytystä (IVF).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Meriofert Set suositellaan käytettäväksi vain hedelmättömyyden hoitoon erikoistuneen erikoislääkärin valvonnan alaisena.

Munasarjojen vasteessa eksogeenisiin gonadotropiineihin on suuria yksilöiden välisiä ja sisäisiä vaihteluita. Tämän vuoksi yhtenäisiä annosteluohjeita 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 alkaa 75–150 IU:lla FSH:ta päivässä ja annosta nostetaan tarvittaessa 37,5 IU:lla (enintään 75 IU asti) mieluiten 7 tai 14 päivän välein riittävän, mutta ei liiallisen vasteen saavuttamiseksi.

hMG Meriofert Set-valmisteen päivittäisten enimmäisannosten ei tulisi ylittää 225 IU:ta.

Hoito tulee sovittaa yksittäisen potilaan vasteen mukaan ja arvioida mittaamalla follikkelikoko ultraäänitutkimuksella ja/tai estrogeenipitoisuuksilla.

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

Tämän jälkeen Meriofert Set annostelu keskeytetään ja ovulaation indusoimiseksi annetaan ihmisen koriongonadotropiinia (hCG).

Jos follikkeleita kypsyy liikaa 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 monisikiöisen raskauden estämiseksi. Potilaan on käytettävä estomenetelmää tai pidättäydyttävä yhdynnästä ennen kuin seuraava kuukautisvuoto on alkanut (ks. kohta 4.4). Hoito tulisi aloittaa seuraavalla hoitosyklillä pienemmällä annoksella kuin edellisessä syklissä.

Jos potilas ei saavuta riittävää vastetta 4 viikon hoidon jälkeen, hoitosykli on lopetettava ja potilaan on aloitettava uudelleen suuremmalla aloitusannoksella kuin edellisessä syklissä.

Kun ihanteellinen vaste on saatu aikaan, tulee antaa yksi injektio 5 000 IU - 10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä Meriofert Set-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 menetelmässä Meriofert Set-valmisteen anto alkaa noin kaksi viikkoa agonistihoidon aloittamisen jälkeen. Molempia hoitoja jatketaan, kunnes riittävä follikkelien kypsyttäminen on saavutettu. Esimerkiksi kahden viikon kuluttua aivolisäkkeen vaimentamisesta agonistilla, annetaan 150–225 IU Meriofert Set-valmistetta ensimmäisten viiden-seitsemän päivän ajan. Sen jälkeen annostus sovitetaan potilaan munasarjavasteen mukaan.

Vaihtoehtoinen menetelmä kontrolloidulle munasarjojen hyperstimulaatiolle käsittää 150–225 IU Meriofert Set-valmisteen päivittäisen annostelun syklin 2. tai 3. päivästä alkaen. Hoitoa jatketaan, kunnes riittävä follikulaarinen kypsyminen on saavutettu (arvioitu 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 päivää) aikana.

Kun toivottu vaste on saatu aikaan, tulee antaa yksi injektio 5 000 IU – 10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä Meriofert Set-injektioista, follikkelien lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi.

Munasolut kerätään 34–35 tuntia myöhemmin.

#### *Pediatriset potilaat*

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu pediatriseen käyttöön.

#### Antotapa

Meriofert Set on tarkoitettu annettavaksi ihon alle ja lihakseen.

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

Kivuliaiden injektioiden estämiseksi ja vuotojen minimoimiseksi pistoskohdasta Meriofert Set tulee antaa hitaasti ihon alle. Ihonalaista pistoskohtaa 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 annosta ja saattamisesta käyttökuntoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) 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:

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

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 annostella itse ainoastaan potilaat, jotka ovat motivoituneita ja jotka ovat saaneet asianmukaista koulutusta. 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 lapsettomuuden syy selvittää huolellisesti ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Erityisesti potilaita on arvioitava kilpirauhasen vajaatoiminnan, lisämunaaiskuoren vajaatoiminnan, hyperprolaktinemian ja aivolisäkkeen tai hypotalamuksen kasvainten suhteen, joihin annetaan asianmukaisia erityishoitoja.

#### **Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)**

Follikulaarisen kypsymisen ultraäänitutkimus ja estradiolipitoisuuden määrittäminen tulee suorittaa ennen hoitoa ja näitä tulee seurata säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Tämä on erityisen tärkeää stimulaation alussa (katso alla).

Follikkelien suuren määrän kypsymisen lisäksi, estradiolipitoisuudet voivat nousta hyvin nopeasti, esim. enemmän kuin kaksinkertaistua päivittäin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajan ja mahdollisesti johtaa hyvin korkeisiin pitoisuuksiin. Munasarjojen hyperstimulaation diagnoosi voidaan vahvistaa ultraäänitutkimuksella. Jos tämä ei-toivottu munasarjojen hyperstimulaatio tapahtuu (ts. ei osana kontrolloitua munasarjojen hyperstimulaatiota lääketieteellisesti avustetuissa lisääntymisohjelmissa), Meriofert Set-valmisteen antaminen on lopetettava. Siinä tapauksessa raskautta tulisi välttää ja hCG:tä ei pidä antaa, koska se 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 on ominaista suuret munasarjakystat (altis 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 induktiohoitoa saavilla potilailla moninkertaisten raskauksien ja syntymien ilmaantuvuus on lisääntynyt luonnolliseen raskauteen verrattuna. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöraskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

#### Raskauden keskeytyminen

Spontaanin keskenmenon ilmaantuvuus on suurempi potilailla, joita hoidetaan hMG:lla kuin normaaliväestössä, mutta se on verrattavissa muiden hedelmällisyshäiriöistä kärsivien naisten kohdalla todettuun esiintyvyyteen.

#### Kohdunulkoinen raskaus

Koska avusteisia lisääntymismenetelmiä, ja 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.

#### 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.

#### Synnyinäinen epämuodostuma

Synnyinäisten 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 henkilökohtainen tai perhehistoria, vaikea lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>) 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 jäljitettävyuden parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Lisätietoa

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Meriofert Set-valmisteelle ei ole suoritettu lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia. Vaikka kliinistä kokemusta ei ole, on odotettavissa, että Meriofert Set 75–150 IU:n ja klomifeenisitraatin samanaikainen

käyttö saattaa parantaa follikkelivastetta. Kun GnRH-agonistia käytetään aivolisäkkeen desensitisaatiossa, suurempi annos Meriofert Set -valmistetta 75–150 IU saattaa olla tarpeen riittävän follikkelivasteen saavuttamiseksi

#### 4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Meriofert Set-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

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

Eläinkokeet eivät osoita teratogeenistä vaikutusta.

##### Imetys

Meriofert Set-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Imetyksen aikana prolaktiinin erityis voi aiheuttaa huonon vasteen munasarjojen stimulaatiolle.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Meriofert Set ei todennäköisesti vaikuta potilaan ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Merkittävin esiintyvä haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa Meriofert Set-valmisteen kanssa on (annokseen liittyvä) munasarjojen hyperstimulaatio (OHSS), yleensä lievä, jossa on vähäistä munasarjojen laajentumista, vatsavaivoja tai kipua. Vain yhdessä tapauksessa OHSS oli vakava.

Meriofert Set-valmisteen yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky ja vatsan turvotus 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, ensin yleisimmät reaktiot, mukaan seuraavasti:

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 arviointiin).

Elinjärjestelmä*	Esiintymistiheys	Lääkkeen haittavaikutus
Hermosto	Hyvin yleinen Yleinen	Päänsärky Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Yleinen	Vatsan turvotus 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 pistoskohdassa, injektiokohdan reaktio, väsymys, huonovointisuus, jano

Elinjärjestelmä*	Esiintymistiheys	Lääkkeen haittavaikutus
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
	Harvinainen	Tromboemboliset tapahtumat

\*Sopivin MedDRA-termi on mainittu kuvaamaan tiettyä reaktiota; synonyymejä tai niihin 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 (OHSS), jossa on huomattavaa munasarjojen laajentumista ja kystan muodostumista, akuuttia vatsakipua, vesivatsaa, keuhkopussin nestepurkaumia, hypovolemiaa, sokki ja tromboembolisia häiriöitä. (katso myös kohta 4.4).

\* Munasarjan kiertymä, yleensä OHSS:n vakavissa tapauksissa.

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

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

Paikalliset reaktiot injektio kohdassa, kuten kipua, punoitus, mustelmat, turvotus ja/tai ärsytys, ovat odotettavissa olevia haittavaikutuksia gonadotropiinin antamisen jälkeen.

Tällaisten tapahtumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi lihaksensisäisesti annettuna kuin ihonalaisesti annettuna.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 gonadotropiini- ja valmisteiden 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-valmisteen vaikuttava aine on hyvin puhdistettu ihmisen menopausaalinen gonadotropiini. FSH-aktiivisuus Meriofert Set-valmisteen 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 kasvun ja stimuloi niiden kypsymistä. FSH lisää estradiolin tuotantoa granuloosoluissa aromatisoimalla Theca-soluista peräisin olevia androgeeneja LH-komponentin vaikutuksesta.



## 5.2 Farmakokinetiikka

Menotropiinin biologinen tehokkuus johtuu pääasiassa sen FSH-pitoisuudesta. Menotropiinin farmakokinetiikka lihaksensisäisen tai ihonalaisen annon jälkeen osoittaa suurta yksilöiden välistä vaihtelua. Menotropiinilla tehdyistä tutkimuksista kerättyjen tietojen mukaan yhden 300 IU:n injektion 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, kun  $AUC_{0-1}$  oli  $438,0 \pm 124,0$  IUxh/L lihaksensisäisen annon jälkeen. Ihonalaisen annon jälkeen  $C_{max}$  saavutti arvon  $7,5 \pm 2,8$  IU/L ja  $AUC_{0-1}$   $485,0 \pm 93,5$  IUxh/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 tai alle toteamisrajojen) 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 vajaatoimintaa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Meriofert Set-valmisteella ei ole tehty mitään ei-kliniisiä tutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Jauhe: laktoosimonohydraatti

Liutin: natriumkloridi ja injektioneesteisiin 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-pullo ja esitäytetty liuotinruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 pakkaus sisältää: Jauhe injektio-pullossa (tyypin I lasi), suljettu silikonisoitu bromobutyylisäilytyskumitulpalla ja pidetty paikallaan repäisykorkilla (alumiini ja värillinen muovi: 75 IU vaaleanvihreä, 150 IU tummanvihreä) + 1 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasi), jossa on kärkikorkki (isopreeni ja bromibutyylisäilytys) ja mäntäsuljin (klorobutyylisäilytys silikonilla) + 1 neula käyttökuntoon saattamista varten ja lihaksensisäiseen injektioon ja 1 neula ihonalaista injektiota varten. Nämä 4 elementtiä on pakattu läpipainopakkaukseen (PVC); pakkauskoko 1, 5 ja 10 sarjaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on valmistettava juuri ennen injektiota.

Jokainen injektiopullo on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Lääkevalmiste on saatettava käyttövalmiiksi aseptisissä olosuhteissa.

Meriofert Set on saatettava käyttövalmiiksi ainoastaan pakkauksessa olevan liuottimen

kanssa. Puhdas valmistusalue on valmisteltava ja kädet pestävä ensin ennen liuoksen

valmistamista. Aseta kaikki seuraavat välineet puhtaalle pinnalle:

- kaksi alkoholilla kostutettua puuvilla lappua (ei mukana)
- yksi injektiopullo sisältäen Meriofert Set-jauheen
- yksi esitäytetty ruisku liuottimella
- yksi neula injektion valmisteluun ja lihaksensisäiseen injektioon
- hieno neula ihonalaista injektiota varten.

**HUOM Älä poista esitäytetyn ruiskun ulkonevassa reunassa olevaa apuvälineitä (valkoinen rengas), sillä se estää männän tulpan tahattoman poisvetäytymisen ruiskusylinteristä ja helpottaa ruiskun käyttöä injektion aikana.**

### Injektiokuiva-aineen saattaminen käyttövalmiiksi liuokseksi injektiota varten

Valmista liuos injektiota varten:

Poista korkki esitäytetystä ruiskusta ja aseta käyttöneula (pitkä neula) ruiskuun.

1. Poista alumiinikapselin suojus injektiopullosta, joka sisältää Meriofert Set-jauhetta, ja desinfioi korkin kumialue alkoholiin kostutetulla vanutupolla
2. Ota ruisku ja ruiskuta liuotin hitaasti jauhepulloon kumikorkin läpi.
3. Pyöritä injektiopulloa varovasti käsien välissä, kunnes jauhe on täysin liennut, varoen vaahdon muodostumista.
4. Kun jauhe on liennut (mikä tapahtuu yleensä välittömästi), vedä liuos hitaasti ruiskuun.

Kun saat käyttövalmiiksi useamman kuin yhden Meriofert Set-injektiopullon, vedä ensimmäisen injektiopullon käyttövalmis sisältö takaisin ruiskuun ja ruiskuta hitaasti toiseen injektiopulloon toistamalla vaiheet 1–4.

Jos käytetään useita injektiopulloja jauhetta, 1 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää menotropiinia seuraavasti:

<b>Meriofert Set 75 IU injektiokuiva-aine jaliuotin, liuosta varten</b>	
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

<b>Meriofert Set 150 IU injektiokuiva-aine jaliuotin, liuosta varten</b>
--

Käytettyjen injektiopullojen lukumäärä	Menotropiinin kokonaismäärä 1 ml:ssa liuosta
1	150 IU

2	300 IU
3	450 IU

Liuoksen on oltava kirkas ja väritön.

Käytettyjen välineiden hävittäminen:

Käyttämätön tuote tai jätemateriaali 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)

Meriofert Set 75 IU: 38257  
Meriofert Set 150 IU: 38258

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<[Täytetään kansallisesti]>

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meriofert Set 75 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
Meriofert Set 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 urinen hos postmenopausala kvinnor.

Humant koriongonadotropin (hCG), extraherat från urinen 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 urinen hos postmenopausala kvinnor.

Humant koriongonadotropin (hCG), extraherat från urinen 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 flaska: 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.

**Överstimulering av äggstockarna under kontrollerade former (COH)** i samband med assisterad befruktning; induktion av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning, t. ex. 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 reagerar på exogena gonadotropiner. Det är därför omöjligt att ställa upp ett enhetligt doseringsschema. Doseringen ska därför anpassas individuellt, beroende på hur äggstockarna reagerar. För detta krävs kontroller med ultraljud och eventuellt även monitorering av östrogenhalterna.

### **Kvinnor med utebliven ägglossning:**

Syftet med en behandling med Meriofert Set är att en enskild, mogen atretisk follikel ska utvecklas somägget ska släppas ifrån när humant koriongonadotropin (hCG) har administrerats.

Meriofert Set kan administreras genom daglig injektion. För patienter som menstruerar ska behandlingen påbörjas inom menstruationscykelns första sju dagar.

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

Den högsta dagliga dosen hMG Meriofert Set ska i allmänhet 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 behållas tills det att betingelserna för perioden före ägglossning har uppnåtts. Vanligtvis räcker det med 7–14 dagars behandling för att uppnå detta stadium.

Därefter avbryts 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, dvs. om östrogenhalten fördubblas två eller tre dagar i rad, ska dagsdosen sänkas. Eftersom folliklar som är över 14 mm stora kan leda till graviditet innebär flera, över 14 mm stora folliklar under stadiet innan ägglossningen en risk för flerbarnsbörd. För att undvika flerbarnsbörd ska behandlingen med hCG i sådana fall upphöra och graviditet undvikas. Patienten ska använda preventivmedel i form av barriärskydd eller avstå från samliv tills nästa menstruationsblödning har börjat (se avsnitt 4.4). Behandlingen i nästföljande behandlingscykel ska återupptas med lägre dos än den i föregående cykel.

Om en patient inte har reagerat adekvat efter fyra veckors behandling ska cykeln 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 äggstocksstimulering för inducering av multipel follikelbildning:**

En nedreglering av hypofysaktiviteten för att undertrycka topphalten av endogent LH och hålla grundhalten av LH under kontroll, erhålls idag vanligtvis genom administrering av en GnRH-agonist (gonadotrophin releasing hormone agonist) eller en GnRH-antagonist (gonadotrophin releasing hormone antagonist).

I ett protokoll som ofta används, inleds administreringen av Meriofert Set ungefär två veckor efter påbörjad agonistbehandling. Båda behandlingarna fortgår sedan tills adekvat follikelbildning har erhållits. Efter två veckors nedreglering av hypofysaktiviteten med en agonist, administreras till exempel Meriofert Set, 150–225 IU under de första fem-sju dagarna. 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 follikelbildning har uppnåtts, vilket bedöms genom monitorering av östrogenkoncentrationen i serumoch/eller en ultraljudsundersökning. Dosen justeras efter hur patienten svarar på behandlingen men överskrider vanligtvis inte 450 IU om dagen. Adekvat follikelbildning uppnås vanligtvis i genomsnitt omkring 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.

### *Pediatrisk population*

Detta läkemedel är inte avsett för användning till barn.

### Administreringssätt

Meriofert Set är avsett för subkutan och intramuskulär administrering.

Pulvret ska beredas med tillhandahållen vätska, omedelbart före användning.

Administrera Meriofert Set långsamt subkutan för att förebygga smärta och minimera läckaget på injektionsstället i samband med injektionen. Alternera subkutan 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 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 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.

### **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. 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 karakteriseras av stora äggstockscystor som är på bristningsgränsen, ascites, ofta pleuravätska och viktuppgång. I sällsynta fall kan venösa eller arteriella trombosor och/eller emboli uppkomma i samband med ett överstimuleringsyndrom (se avsnitt 4.8).

#### Flerbarnsbörd

Hos patienter som genomgår assisterad befruktning är risken för flerbarnsbörd huvudsakligen förknippad med antalet återinförda embryon. Förekomsten av flerbarnsbörd är högre hos patienter som får behandling för äggstocksstimulering än vid naturliga graviditeter. De flesta fall av flerbarnsbörd utgörs av tvillinggraviditet/-födelse. Det rekommenderas att reaktionen i äggstockarna monitoreras noggrant för att risken för flerbarnsbörd ska minimeras.

#### 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 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 och spermernas egenskaper, samt att det i högre grad förekommer vid flerbarnsbörd.

#### Biverkningar i form av tromboembolism

Kvinnor med allmänt kända riskfaktorer för biverkningar i form av tromboembolism, såsom tidigare egna biverkningar eller tidigare biverkningar i släkten, kraftig övervikt (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) eller trombofili, kan löpa ökad risk för biverkningar i form av 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 spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Ytterligare information

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



“natriumfritt”.

#### 4.5 Interaktion 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, 75–150 IU och klomifencitrat kunna öka follikelsvaret.

När GnRH-agonister används för desensibilisering av hypofysen kan det fordras en högre dos av Meriofert Set, 75–150 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.

#### 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 relevanta biverkningen som uppkommit i kliniska studier med Meriofert Set, är överstimulering av äggstockarna 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 överstimuleringen av äggstockarna givit symptom av svår intensitet.

De vanligaste biverkningarna av Meriofert Set var huvudvärk och uppspänd buk samt illamående, uttaladtrötthet, 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  Vanliga	Uppspänd buk  Obehagskänsla i buken, buksmärta, illamående
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta, tyngdkänsla

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Överstimuleringsyndrom (OHSS), bäckensmärta, ömhet i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta vid injektionsstället, reaktioner vid injektionsstället, uttalad trötthet, en känsla av att må dåligt, törst
Blodkärl	Vanliga Sällsynta	Vallningar 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.

\*Allvarlig överstimulering av äggstockarna med markant äggstocksförstoring och cystbildning, akut buksmärta, ascites, pleurautgjutning, hypovolemi, chock och tromboemboliska sjukdomar (se även avsnitt 4.4).

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

\*Ruptur av äggstockscystor 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](http://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 granulosa-cellerna, 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 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 Set.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: laktosmonohydrat

Vätska: natriumkloridlösning och vatten för injektion

### 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 den förfyllda sprutan med vätska 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 vätska i en förfylld spruta (i glas av typ I), försedd med sprutprop (av isopren och bromobutyl) och sprutkolv (av klorbutyl med silikon) + 1 kanyl för beredning och intramuskulär injektion och 1 kanyl för subkutan injektion. Dessa fyra delar är förpackade i en blisterförpackning av PVC och finns i förpackningar med 1, 5 eller 10 satser. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska göras i ordning strax innan injektionen.

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

Meriofert Set 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 som innehåller Meriofert Set, pulver
- En förfylld spruta med vätska
- En kanyl för att göra iordning injektionen och för den intramuskulära injektionen
- En kanyl med fin lumen för subkutan injektion

**KOM IHÅG Ta inte bort bakstoppet (den vita kragen) från den förfyllda sprutan eftersom det förhindrar oavsiktligt tillbakadragande av proppen och förbättrar sprutans hantering under injektionen.**

### Beredning av pulver för injektionsvätska, lösning

Förberedelser inför beredningen av injektionsvätskan:

Ta av proppen på den förfyllda sprutan och för på beredningskanylen (lång kanyl) på sprutan.

7. Ta av aluminiumkapsylen på injektionsflaskan med Meriofert Set, pulver och desinficera gummidelen på kapsylen med en bomullstuss som fuktats i sprit.
8. Ta sprutan och spruta långsamt in vätskan i injektionsflaskan med pulver genom gummikapsylen.
9. Rulla försiktigt injektionsflaskan mellan händerna tills pulvret är helt och hållet upplöst. Var noga med att det inte bildas skum.
10. Dra långsamt upp lösningen i sprutan när pulvret är upplöst (det löser i allmänhet upp sig med en gång).

När mer än en injektionsflaska med Meriofert Set 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:

<b>Meriofert Set 75 IU, pulver och vätska tillinjektionsvätska, lösning</b>	
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

<b>Meriofert Set 150 IU, pulver och vätska tillinjektionsvätska, lösning</b>	
Antal injektionsflaskor som används	Total mängd menotropin i 1 ml 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: 38257  
150 IU: 38258

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

05.07.2024