

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fostimon Set 75 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Fostimon Set 150 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 75 IE urofollitropin (follikelstimulerande hormon, FSH).
1 ml färdigberedd lösning innehåller antingen 75 IE, 150 IE, 225 IE, 300 IE, 375 IE eller 450 IE urofollitropin när respektive 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 injektionsflaskor använts för spädning i 1 ml vätska.

En injektionsflaska innehåller 150 IE urofollitropin (follikelstimulerande hormon, FSH).
1 ml färdigberedd lösning innehåller antingen 150 IE, 300 IE eller 450 IE urofollitropin när respektive 1, 2 eller 3 injektionsflaskor använts för spädning i 1 ml vätska.

Den specifika in vivo-aktiviteten motsvarar eller överstiger 5000 IE FSH per mg protein.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till gulvitt och spädningsvätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sterilitet hos kvinnor:

- Anovulation (inkluderande polycystiskt ovarie syndrom, PCOS) hos kvinnor som inte svarat på behandling med klomifencitrat.
- Kontrollerad hyperstimulering av ovarierna för att inducera multipla folliklar vid assisterad reproduktionsteknologi (ART) såsom *in vitro* fertilisering (IVF), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) och zygote intra-fallopian transfer (ZIFT).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Fostimon Set bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsproblem.

Det förekommer stora inter- och intraindividuell variationer i ovariernas svar på exogent tillförda gonadotropiner. Detta gör det omöjligt att rekommendera ett generellt doseringsschema. Doseringen skall därför anpassas individuellt beroende på ovariernas svar. För detta krävs ultraljud och bestämning av östradiolnivåerna.

Anovulation (inkluderande PCOS)

Syftet med behandling med Fostimon Set är utveckling av en mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av koriongonadotropin (hCG).

Fostimon Set kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande patienter bör behandlingen påbörjas inom de första 7 dagarna av menstruationscykeln.

Behandlingen med FSH börjar vanligen med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte alltför kraftig respons, ökas dosen med 37,5 IE (upp till 75 IE) med företrädesvis 7-14 dagars intervall.

Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens svar genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogennivån.

Den dagliga dosen behålls därefter tills preovulatoriska betingelser uppnåtts. Vanligtvis är 7-14 dagars behandling tillräcklig för att nå detta stadium.

Administreringen av Fostimon Set skall då upphöra och ovulationen induceras genom administrering av humant koriongonadotropin (hCG).

Om antalet folliklar är för stort eller om östradiolnivån ökar alltför snabbt, dvs mer än en fördubbling per dygn under 2-3 dagar, skall den dagliga dosen minskas. Eftersom folliklar större än 14 mm kan leda till graviditet, kan multipla preovulatoriska folliklar över 14 mm leda till flerbörd. I sådana fall skall inte hCG ges och graviditet skall undvikas för att förhindra flerbörd. Patienten skall använda tillförlitligt preventivmedel (barriärmetod) eller avstå från samlag tills efter nästa menstruationsblödning startar (se avsnitt 4.4). Behandlingen skall i påföljande cykel inledas med en dosering som är lägre än i föregående cykel.

Maximal daglig dos av FSH bör vanligen inte vara högre än 225 IE.

Om adekvat respons inte uppnåtts efter 4 veckors behandling, skall cykeln avbrytas och behandlingen påbörjas igen med en högre initialdos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits ges en injektion på 5000-10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista Fostimon Set-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag.

Alternativt kan intrauretin insemination utföras.

Kontrollerad överstimulering av ovarierna vid ART

Nedreglering med ett gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) är numera vanligt för att undertrycka den endogena LH-peaken och för att kontrollera LH-nivåerna.

Behandlingen med Fostimon Set sätts vanligen in ca 2 veckor efter agonistbehandlingen påbörjats. Båda behandlingarna fortsätts tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter 2 veckors agonistbehandling kan man till exempel ge 150-225 IE Fostimon Set de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Alternativ dosering för överstimulering är 150-225 IE FSH dagligen med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätts, med en dos avpassad till patientens svar (vanligen inte högre än 450 IE dagligen), tills tillräcklig follikelutveckling har uppnåtts (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljud). Vanligen uppnås adekvat follikelutveckling i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (5:e-20:e dagen).

Då optimal respons erhållits ges en injektion av 5000-10 000 IE hCG 24-48 timmar efter sista Fostimon Set-injektionen för att inducera follikelmognad.

Insamling av oocyter sker 34-35 timmar senare.

Administreringssätt

Fostimon Set är avsett för intramuskulär eller subkutan injektion.

Pulvret skall blandas med medföljande lösningsmedel omedelbart före användning.

För att förebygga smärtsamma injektioner och minimera läckage vid injektionsstället skall Fostimon Set ges långsamt som subkutan injektion. För att förhindra lipoatrofi vid subkutan injektion, väljes ett nytt injektionsställe vid varje injektion.

Eventuellt överbliven lösning kasseras.

Patienten kan själv ge subkutana injektioner, förutsatt att läkarens instruktioner och rekommendationer noggrant följs.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot FSH eller mot något hjälpämne.
- Ovariell förstoring eller cystor som inte beror på polycystiskt ovariesyndrom.
- Gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- Tumörer i ovarier, uterus eller bröst.
- Tumörer i hypotalamus eller hypofysen

Fostimon Set är kontraindicerat när ett effektivt behandlingssvar inte kan uppnås, t ex vid:

- Primär ovariesvikt.
- Missbildningar av könsorganen som inte är förenliga med graviditet.
- Myom i livmodern som inte är förenliga med graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

Självadministrering av Fostimon Set bör endast utföras av patienter som är motiverade, tränade och välinformerade. Före självadministrering måste patienten visas hur man ger en subkutan injektion, var injektionen kan ges och hur man bereder injektionslösningen. Den första injektionen av Fostimon Set bör utföras under övervakning av sjukvårdspersonal.

Anafylaktiska reaktioner kan uppkomma i synnerhet hos patienter med känd överkänslighet mot gonadotropiner. Hos dessa patienter bör den första injektionen av Fostimon Set ges av läkare med tillgång till utrustning för hjärt-lungräddning.

Innan behandlingen påbörjas, bör parets infertilitet bedömas lämpad för behandling och eventuella kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på hypothyreoidism, störd binjurefunktion, hyperprolaktinemi och tumörer i hypofys eller hypotalamus, och lämplig specifik behandling ges.

Flerbörd

Hos patienter som genomgår ART-behandling är risken för flerbörd huvudsakligen relaterad till antalet embryon som förs tillbaka. Hos patienter som genomgår ovulationsinduktion är risken för flerbörd högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörder är tvillingar. För att minimera risken för flerbörd, rekommenderas noggrann övervakning av det ovariella svaret.

Oönskad ovariell hyperstimulering

Ultraljudsundersökning av follikelutveckling och bestämning av östradiolnivån i plasma hos kvinnor skall utföras innan behandlingen påbörjas samt med regelbundna intervall under behandlingen. Förutom utveckling av ett stort antal folliklar kan östradiolnivån stiga mycket snabbt, mer än en fördubbling under 2-3 dagar, och eventuellt nå alltför höga nivåer. Diagnosen ovariell hyperstimulering kan bekräftas med ultraljud. Om sådan oönskad ovariell hyperstimulering uppträder (dvs inte som en del av kontrollerad hyperstimulering i ett medicinskt fertilitetsprogram), skall behandlingen med Fostimon Set avbrytas. I sådana fall skall graviditet undvikas och hCG får ej heller ges, eftersom detta, förutom multipla

ovulationer, kan leda till ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Kliniska symtom på lätt ovariellt hyperstimuleringsyndrom är buksmärter, illamående, diarré, och lätt till måttlig ovariell förstoring och ovariecystor. I sällsynta fall kan allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom uppkomma, vilket kan vara livshotande. Detta kännetecknas av stora ovariecystor (som lätt kan brista), ascites, ofta hydrotorax och viktökning. I sällsynta fall kan venös eller arteriell tromboembolism förekomma i samband med OHSS (se avsnitt 4.8).

Missfall

Frekvensen spontana missfall är högre för patienter som genomgår FSH-behandling än hos den normala populationen, men är jämförbar med frekvensen för kvinnor med andra fertilitetsproblem.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet kan vara större eftersom kvinnor som genomgår fertilitetsbehandling, och i synnerhet IVF, ofta har defekta äggledare. Ett tidigt ultraljud är därför viktigt för att bekräfta att graviditeten är intrauterin.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats hos kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på skillnad i egenskaper hos föräldrarna (t ex moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

Kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kraftig övervikt ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) eller trombofili, kan ha ökad risk för venösa eller arteriella tromboemboliska händelser under eller efter behandling med gonadotropiner. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna (se avsnitt 4.8).

Infektionssjukdomar

Risken för överföring av smittämnen kan inte helt uteslutas vid användning av läkemedel som tillverkats av human urin. Detta gäller också för sådana patogena ämnen, som ännu är okända. Genom att använda extraktions- och reningsmetoder, som inkluderar eliminering och/eller virusinaktivering, minskar emellertid denna risk. Tillverkningsmetoden har validerats med vanliga virus, i synnerhet HIV, *Herpesvirus* och *Papillomavirus*.

Det har inte rapporterats några fall av virusmitta i samband med administrering av gonadotropiner som extraherats från human urin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, vilket är praktiskt taget "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte utförts några interaktionsstudier med Fostimon Set och andra läkemedel hos människa. Även om det inte finns någon klinisk erfarenhet, kan det förväntas att samtidig användning av Fostimon Set och klomifencitrat kan leda till snabbare follikeltillväxt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Fostimon Set är inte indicerat för användning under graviditet och amning.

I kliniska studier med gonadotropiner har det inte rapporterats någon teratogen effekt, efter kontrollerad ovariell hyperstimulering. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas.

Djurstudier tyder inte på några teratogena effekter.

Amning

Sekretion av prolaktin under amning kan medföra ett svagt svar på ovariell stimulering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det har inte utförts några studier för att visa om Fostimon Set påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Fostimon Set har sannolikt inte någon effekt på patientens förmåga att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier med Fostimon Set klassificeras i nedanstående tabell efter organsystem och frekvens. De flesta biverkningarna var av mild till måttlig svårighetsgrad.

Inom varje organsystem anges biverkningarna efter frekvens, mycket vanliga först, i enlighet med följande indelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $\leq 1/1000$); mycket sällsynta ($\leq 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte bedömas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter avtagande svårighetsgrad.

För andra önskade effekter som kan förknippas med användning av gonadotropiner, såsom FSH, hänvisas till avsnitt 4.4.

MedDRA Organsystem	Frekvens	Biverkningar (MedDRA terminologi)
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Hypertyreoidism
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Humörförändringar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Letargi Yrsel
Andninsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné Näsblod
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstopning Gasbesvär
	Mindre vanliga	Illamående Buksmärtor Dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Rodnad

<i>MedDRA Organsystem</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Biverkningar (MedDRA terminologi)</i>
		Klåda
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinvägsinfektion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Ovariellt hyperstimuleringsyndrom
	Mindre vanliga	Bröstförstoring Bröstsmärtor Vallningar
Allmänna symtom och/eller symtom på administrationsstället	Vanliga	Smärta
	Mindre vanliga	Trötthet
Undersökningar	Mindre vanliga	Förlängd blödningstid

Sällsynta fall av lokala reaktioner på injektionsstället (smärta, rodnad och blåmärke) har rapporterats

Arteriell och venös tromboembolism har i sällsynta fall visat samband med behandling med humana menotropiner/koriogonadotropin.

Frekvensen missfall vid gonadotropinbehandling är jämförbar med frekvensen hos kvinnor med fertilitetssjukdomar. En något ökad risk för ektopisk graviditet och flerbörd har rapporterats.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga data som visar på akut toxicitet av FSH i människa, men den akuta toxiciteten för urint gonadotropin har visats var mycket låg i djurstudier. Alltför hög dos av FSH kan leda till hyperstimulering av ovarierna (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropiner,

ATC-kod: G03GA04

Den aktiva substansen i Fostimon Set utgörs av högrenat follikelstimulerande hormon (FSH), som utvunnits från humat menopaus-gonadotropin (HMG). Utveckling och mognad av de Graafska folliklarna är den huvudsakliga effekten efter en injektion FSH.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter subkutan injektion av 300 IE Fostimon Set är $C_{\max}$ $5,74 \pm 0,95$ IE/l och $T_{\max}$ är $21,33 \pm 9,18$ timmar. $AUC_{0-\infty}$ är $541,22 \pm 113,83$ IE/l $\times$ timme, som är ca det dubbla av det som beskrivs i litteraturen efter intramuskulär administration av 150 IE uFSH: $258,6 \pm 47,9$ IE/l $\times$ timme (mätningar av FSH-koncentration i plasma med RIA-tester). Eliminationshalveringstiden är ca 50 timmar.

I publicerade data anges att efter intramuskulär injektion är biotillgängligheten för FSH ca 70 %.

Farmakokinetiken för FSH har inte undersökts hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxikologi visade inte några särskilda risker för människa med upprepad dosering av rekombinant FSH.

Ames test visade inte på någon mutagen effekt av FSH.

Det har inte utförts några karcinogenicitetsstudier.

I en fertilitetstudie på råttor och kanin gav höga doser av rekombinant FSH uttalad farmakologisk effekt på ovarier och andra reproduktionsorgan, vilket resulterade i nedsatt fertilitet och ökad embryofetal dödlighet.

Fostimon Set tolererades väl lokalt vid subkutan administrering i en studie på kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Laktosmonohydrat

Vätska: natriumklorid och vatten för injektionsvätskor,.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Beredd lösning användes omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i flaska (typ I glas), med propp (bromobutylgummi) med en försegling (aluminium) och snäpplock (plast) + 1 ml spädningsvätska i förfylld injektionsspruta (typ I glas med silikon), med en kolvpropp (silikonbehandlad klorbutylgummi) förseglad med ett lock (isopren-bromobutyl), ett backstopp + 1 nål för beredning av lösning och 1 nål för subkutan injektion. Dessa 4 komponenter är förpackade i ett blister (PVC); förpackningsstorlekar om 1, 5 och 10.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Lösningen skall beredas direkt före administrering
Enbart för engångsbruk. Lösningen måste beredas under aseptiska förhållanden.
Fostimon får endast beredas med medföljande vätska.

Innan lösningen bereds skall en ren bordsyta iordningställas och händerna tvättas.
Lägg fram följande utrustning på den rena ytan:

- 2 bomullssuddar fuktade med alkohol (ej bipackade)
- 1 flaska med Fostimon pulver
- 1 förfylld spruta med spädningsvätska
- 1 injektionsnål för beredning av injektionslösningen
- 1 tunn injektionsnål för subkutan injektion

Beredning av injektionslösningen vid användning av 1 pulverflaska

Förbered injektionslösningen:

1. Tag av locket från den förfyllda sprutan och sätt på injektionsnålen för beredning av lösning (lång nål).
2. Tag av den färgade plastkapsylen från flaskan med pulver genom att trycka den försiktigt uppåt. Desinficera ovansidan av gummiproppen genom att torka den med en bomullssudd fuktad med alkohol och låt den torka.
3. Tag upp sprutan, avlägsna nålskyddet och injicera långsamt spädningsvätskan i pulverflaskan genom mitten på ovansidan av gummiproppen. Pressa bestämt ner kolven för att spruta ut all lösning över pulvret. Skaka inte, utan rotera försiktigt flaskan mellan händerna tills pulvret lösts upp fullständigt. Undvik skumbildning.
4. När pulvret är upplöst (vilket vanligen sker omedelbart), dras lösningen upp i sprutan: Med nålen fortfarande instucken, vänds flaskan upp och ner.
 - Säkerställ att nålens spets är under vätskenivån.
 - Dra försiktigt upp kolven för att dra upp all lösning i sprutan.
 - Kontrollera att den beredda lösningen är klar och färglös.

Både intramuskulär och subkutan injektion är möjlig. I de fall intramuskulär injektion väljs, ska lämpliga intramuskulära nålar (ej bipackade) användas.

Beredning av högre doser genom användning av mer än 1 pulverflaska

Vid beredning av mer än en flaska Fostimon Set, vid slutet av steg 4, dras det spädda innehållet i den första injektionsflaskan tillbaka upp i sprutan och injiceras långsamt in i en andra injektionsflaska. Upprepa steg 2 till 4 för den andra och följande injektionsflaskor tills innehållet från det antal injektionsflaskor som motsvarar den föreskrivna dosen är upplöst. (inom gränsen för den maximala dosen på 450 IE, motsvarande maximalt 6 flaskor för Fostimon Set 75 IE, 3 flaskor för Fostimon Set 150 IE, eller 2 flaskor för Fostimon Set 225 IE).

Lösningen måste vara klar och färglös.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar (när injektionen är avslutad skall alla nålar och tomma sprutor kastas i därför avsedda behållare).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.
Via Martiri di Cefalonia 2, 26900 Lodi
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46427 (75 IE)
46428 (150 IE)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-10-25/2016-01-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-07-25