

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Meriofert Set 900 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje multidos-injektionsflaska innehåller frystorkat pulver med 900 IE human, follikelstimulerande hormonaktivitet (FSH) och 900 IE 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. LÄKEMEDELFORM

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 IE FSH per dag, vilket vid behov kan ökas med 37,5 IE, helst i 7- eller 14-dagarsintervall, upp till högst 75 IE.

Den högsta dagliga dosen hMG Meriofert Set ska inte överstiga 225 IE.

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-ovulatoriska 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-ovulatoriska 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 IE 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 IE 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 IE 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 IE 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 IE, 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 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 IE (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 hjälpämnena 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 hypotyreo, 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 fertilitetsrubbnings.

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 IE och klomifencitrat kunna öka follikelsvaret. När GnRH-agonister används för desensibilisering av hypofysen kan det fordras en högre dos av Meriofert Set, 900 IE 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 Vanliga	Huvudvärk Yrsel
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Vanliga	Uppspänd buk 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 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.

*Överstimuleringsyndrom (OHSS) i den medel till svåra presentationen med markant äggstocksförstoring och/eller cystbildning, akut buksmärta, ascites (mindre vanlig), och komplikation såsom pleuralvätskeutgjutning, hypovolemi, äggstocksvridning 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

Läkemedelsverket
Box 26

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 teka-celler.

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 IE, ungefär 22 timmar efter en subkutan injektion. Den högsta FSH-koncentrationen uppgick till (C_{max}) $7,5 \pm 2,8$ IE/l med en AUC_{0-t} på $485,0 \pm 93,5$ IE $\cdot$ h/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.

Gummiproppen 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 gummiproppen 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 engångssprutorna 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

62227

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-02-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-02