

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ





▼ Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг. Тоа ќе овозможи брзо идентификување на нови безбедносни информации. Можете да помогнете со известување доколку почувствувате можни несакани дејства. Видете го крајот од Дел 4.8 за тоа како да ги пријавите несаканите дејства.

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

MERIOFERT 75 IU

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја лиофилизирана вијала содржи 75 IU хуман фоликулостимулирачки хормон (FSH) и 75 IU хуман лутеинизирачки хормон (LH).

Додаден е хуман хорионски гонадотропин (hCG), хормон природно присутен во урината на бремените жени, за подобрување на општата LH активност.

За целосна листа на ексципиенси, видете го Дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ИЗГЛЕД

Прашок и растворувач за раствор за инјектирање.

Прашок: бел до речиси бел лиофилизиран прашок.

Растворувач: бистар и безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Индукција на овулација: Индукција на овулација кај аменореични или ановулаторни жени, кај кои немало реакција на третманот со кломифен цитрат.

Контролирана оваријална хиперстимулација (СОН) во рамките на медицински потпомогната репродуктивна технологија (АРТ): индукција на развој на повеќе



фоликули кај жени подложени на асистирани репродуктивни техники, како што е ин витро фертилизација (IVF).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Третманот со MERIOFERT треба да започне под надзор на лекар кој има искуство во третман на инфертилни проблеми.

Постојат големи интер- и интра-индивидуални варијации во одговорот на овариумите на надворешните гонадотропини. Поради тоа, невозможно е да се постави унифицирана шема на дозирање. Затоа, дозата треба да се прилагоди индивидуално, во зависност од одговорот на овариумите. За ова е потребна ултрасонографија, а може да вклучува и следење на нивоата на естрадиол.

Жени со отсуство на овулација:

Целта на третманот со MERIOFERT е да се развие една зрела де Грааф-ова фоликула од која ќе се ослободи јајце клетка, по администрирањето на хуман хорионски гонадотропин (hCG).

MERIOFERT може да се администрира со секојдневно инјектирање. Кај пациенти со менструален циклус третманот треба да започне во првите седум дена од менструалниот циклус.

Најчесто употребуваниот режим започнува со 75 до 150 IU FSH на ден и се зголемува ако е потребно за 37.5 IU (до 75 IU), по можност во интервали од 7 или 14 дена, со цел да се постигне соодветна, но не прекумерна реакција.

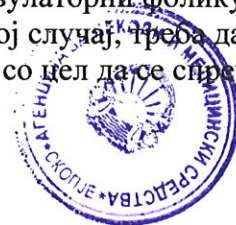
Генерално, максималната дневна доза на HMG MERIOFERT не треба да надмине 225 IU.

Третманот треба да се прилагоди според индивидуалната реакција на пациентот, која ќе се оцени со мерење на големината на фоликулот со ултрасонографија и/или на нивоата на естроген.

Дневната доза се одржува сè додека не се постигнат услови на предовулација. Обично, третман од 7 до 14 дена е доволен за да се постигне оваа состојба.

Потоа, се прекинува со администрацијата на MERIOFERT и овулацијата може да биде индуцирана со администрирање на хуман хорионски гонадотропин (hCG).

Ако е преголем бројот на фоликули што реагираат или пребрзо се зголеми нивото на естрадиол, односно дојде до повеќе од двојно дневно зголемување на естрадиолот два или три дена последователно, дневната доза треба да се намали. Бидејќи фоликулите поголеми од 14 мм може да водат кон бременост, повеќе предовулаторни фоликули поголеми од 14 мм носат ризик од повеќекратни гестации. Во тој случај, треба да се прекине со администрирање на hCG и да се избегне бременост, со цел да се спречат



повеќекратни гестации. Пациентот треба да користи метод на контрацепција со бариера или да апстинира од коитус сè до почетокот на следниот менструален циклус (видете во Дел 4.4). Третманот треба да продолжи во следниот циклус на третмани со пониска доза отколку во претходниот циклус.

Ако пациентот не реагира соодветно по четири недели од третманот, треба да се прекине циклусот третмани и пациентот треба да продолжи со повисока почетна доза отколку во претходниот циклус.

По добивање идеална реакција, треба да се администрира една инјекција од 5 000 IU до 10 000 IU hCG во рок од 24 до 48 часа по последната инјекција MERIOFERT.

На пациентот му се препорачува да има коитус на денот на инјектирањето hCG и наредниот ден.

Алтернативно, може да се изведе интраутерина инсеминација.

Жени подложени на оваријална стимулација за поттикнување повеќекратен фоликуларен развој, како дел од медицински потпомогната технологија за асистирани репродукција:

Негативната регулација на хипофизата, со цел да се потисне растот на ендогениот LH и за контрола на базалните нивоа на LH, сега вообичаено се постигнува со давање гонадотропин ослободувачки хормон агонист (GnRH агонист) или гонадотропин ослободувачки хормон антагонист (GnRH-антагонист).

Во вообичаениот протокол, администрирањето на MERIOFERT почнува околу две недели по почетокот на третманот со агонист, а потоа се продолжува со двата третмана сè додека не се постигне адекватен фоликуларен раст. На пример, по две недели од негативната регулација на хипофизата со агонист, се администрираат 150 до 225 IU MERIOFERT првите пет до седум дена. Потоа, дозата се прилагодува во зависност од реакцијата на овариумите на пациентот.

Алтернативниот протокол за контролирана оваријална хиперстимулација вклучува секојдневна администрација на 150 до 225 IU MERIOFERT почнувајќи од вториот или третиот ден од циклусот. Третманот продолжува сè додека не се постигне доволен фоликуларен развој (што се проценува со следење на серумските концентрации на естроген и/или со ултразвук) со прилагодената доза во зависност од реакцијата на пациентот (обично не повеќе од 450 IU дневно). Обично, соодветниот фоликуларен развој се постигнува во просек околу десеттиот ден од третманот (5 до 20 дена).

Кога ќе се добие оптимален резултат, се администрира една инјекција од 5 000 IU до 10 000 IU hCG во рок од 24 до 48 часа по последната инјекција MERIOFERT, за да се поттикне конечно фоликуларно созревање.

Земањето ооцити се врши 34-35 часа подоцна.

Деца и адолесценти

Овој производ не е наменет за педијатриска употреба.

Начин на употреба

MERIOFERT е наменет за поткожна и интрамускулна администрација.

Прашокот треба да се реконституира со растворувач непосредно пред употребата.

За да се спречат болните инјектирања и да се минимизира истекувањето од местото на инјектирање, MERIOFERT треба да се администрира бавно субкутано. Поткожното место на инјектирање треба да се менува за да се спречи липоатрофија.

Неупотребениот раствор треба да се фрли.

Поткожните инјекции може да се самоадминистрираат од страна на пациентот, доколку строго ги следи упатствата и препораките на лекарот.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на Menotrophin или на некој од ексципиентите
- Зголемување на овариумите или цистите, што не е поврзано со полицистичен оваријален синдром
- Гинеколошко крварење од непозната причина
- Карцином на овариум, матка или дојки
- Тумори на хипоталамусот или хипофизата

MERIOFERT е контраиндициран кога не може да се постигне ефикасен одговор, на пример:

- Предвремено откажување на функцијата на овариумите
- Малформации на полните органи инкомпатибилни со бременост
- Фиброидни тумори на матката инкомпатибилни со бременост

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Може да дојде до анафилактички реакции, особено кај пациенти со позната хиперсензитивност на гонадотропини. Првото инјектирање MERIOFERT секогаш треба да се изведе под директен медицински надзор и во опкружување со опрема за кардио-пулмонална реанимација.

Првото инјектирање MERIOFERT треба да се изведе под директен медицински надзор.

Самоинјектирањето на MERIOFERT може да се врши само од страна на мотивирани, обучени и добро информирани пациенти. Пред да се самоинјектира, пациентот треба да се обучи како да изврши субкутано инјектирање, каде може да ја стави инјекцијата и како да го подготви растворот за инјектирање.



Пред да се започне со третманот, неплодноста на парот треба да се оцени како соодветна и да се евалуираат наводните контраиндикации за бременост. Конкретно, пациентите треба да се испитаат за хипотироидизам, адренкортикален дефицит, хиперпролактинемија и тумори на хипофизата и хипоталамусот, за кои се дадени соодветни посебни третмани.

Синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS)

Пред третманот треба да се изврши ултрасонографска проценка на фоликуларниот развој, како и утврдување на нивоата на естрадиол и истите да се следат во редовни интервали за време на третманот. Ова е особено важно на почетокот на стимулацијата (видете подолу).

Покрај развојот на голем број фоликули, може многу брзо да се зголемат нивоата на естрадиол, на пример, повеќе од дневно двојно зголемување два или три дена последователно, а може и да се постигнат претерано високи вредности. Дијагностицирањето на оваријалната хиперстимулација може да се потврди со ултразвучно испитување. Ако се случи ваква несакана оваријална хиперстимулација (т.е. не како дел од контролираната оваријална хиперстимулација во медицинските програми за асистирана репродукција), треба да се прекине со администрацијата на MERIOFERT. Во таков случај, треба да се избегне бременост и да се прекине со давање hCG, бидејќи тоа може да предизвика, освен повеќекратна овулација и синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS). Клиничките симптоми и знаци на благ синдром на оваријална хиперстимулација се абдоминална болка, гадење, пролив и благо до умерено зголемување на овариумите и оваријални цисти. Во ретки случаи, може да дојде до тешка форма на синдром на оваријална хиперстимулација, која може да биде опасна по живот. Ова се карактеризира со големи оваријални цисти (склони на прснување), асцит, често хидроторакс и зголемување на телесната тежина. Во ретки случаи, може да се јави венска или артериска тромбоемболија поврзана со OHSS (видете Дел 4.8).

Мултипла бременост

Кај пациенти подложени на процедури на асистирана репродукција, ризикот од повеќекратна бременост е поврзан главно со бројот на вратени ембриони. Кај пациенти подложени на третман за индукција на овулација, појавата на мултипла бременост и раѓање е зголемена во споредба со природното зачнување. Поголемиот дел од повеќекратните бремености се близнаци. За да се минимизира ризикот од мултипла бременост, се препорачува внимателно следење на реакцијата на овариумите.

Спонтан абортус

Појавата на спонтан абортус е поголема кај пациенти третирани со FSH отколку кај општата популација, но е споредлива со појавата кај жени со други пореметувања на плодноста.

Ектопична бременост

Бидејќи неплодните жени подложени на асистирана репродукција, а особено на вештачко оплодување, често имаат абнормалности на тубите, може да се зголеми

појавата на ектопична бременост. Затоа е важно рано потврдување на интраутерина бременост со помош на ултразвук.

Неоплазми на репродуктивниот систем

Пријавени се бенигни и малигни случаи на неоплазми на овариумите и на останатиот репродуктивен систем кај жени подложени на повеќе лекови за лекување на неплодност. Сèуште не е дефинирано дали третманот со гонадотропини го зголемува основниот ризик од овие тумори кај неплодните жени.

Конгенитална малформација

Преваленцата за конгенитални малформации по асистирана репродукција(ART) може да биде малку повисока отколку по спонтаното зачнување. Се смета дека ова се должи на разликите во родителските карактеристики (на пример, возраста на мајката, карактеристиките на спермата) и на повеќекратната бременост.

Тромбоемболија

Жените со општоприфатен ризик фактор за тромбоемболија, како што се лична или семејна историја, значителна прекумерна телесна тежина (Индекс на телесна маса > 30 kg/m²) или тромбофилија, може да имаат зголемен ризик за венска или артериска тромбоемболија, за време или по третманот со гонадотропини. Кај овие жени, треба да се направи проценка на користа од гонадотропинската администрација во однос на ризикот (видете Дел 4.8).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Не се спроведени студии за интеракција на лек со лек за MERIOFERT кај луѓе. Иако не постои клиничко искуство, се очекува дека истовремената употреба на MERIOFERT 75-150 IU и кломифен цитрат може да ја зголеми фоликуларната реакција. При користење GnRH агонист за хипофизна дисензитизација, може да бидат потребни повисоки дози на MERIOFERT 75 IU за да се постигне адекватната фоликуларна реакција.

4.6 Бременост и доење

Бременост

MERIOFERT не треба да се користи во текот на бременоста.

Не е пријавен никаков тератоген ризик по контролираната оваријална стимулација со уринарни гонадотропини во клиничка употреба. До денес, нема достапни други релевантни епидемиолошки податоци.

Студиите на животни не укажуваат на тератоген ефект.

Доење

MERIOFERT не треба да се користи за време на доење.

За време на лактацијата, секрецијата на пролактин може да вклучува и слаба реакција на оваријалната стимулација.



4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Не се изведени студии за ефектите врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, не е познато дека MERIOFERT има влијание врз способноста на пациентот за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Најпознати можни несакани дејства на лекот во клиничките студии со MERIOFERT се оваријалната хиперстимулација (OHSS) (поврзана со дозата), обично благо и мало зголемување на овариумите, абдоминална непријатност или болка. Забележан е само еден сериозен случај на OHSS.

Најчестите несакани реакции со MERIOFERT се главоболка и абдоминална дистензија и гадење, замор, вртоглавица и болка на местото на инјектирање.

Табелата подолу ги прикажува главните несакани реакции на лекот ($> 1\%$) во клинички испитувања кај жени третирани со MERIOFERT според системот на телото и фреквенцијата. Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста.

Во рамките на секоја класа на органски системи, несаканите реакции се рангирани под насловот фреквенција, со тоа што најчестите реакции се наведени први, со користење на следниве мерки:

Многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); невообичаено ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$); ретко ($\geq 1/10,000$ до $\leq 1/1,000$); многу ретко ($\leq 1/10,000$), непознато (не може да се процени од расположивите податоци).

Телесен систем*	Фреквенција	Несакана реакција на лекот
Нарушувања на нервниот систем	Многу често	Главоболка
	Често	Вртоглавица
Гастроинтестинални нарушувања	Многу често	Абдоминална дистензија
	Често	Абдоминална непријатност, абдоминална болка, гадење
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Често	Болки во грбот, чувство на тежина
Нарушувања на репродуктивниот систем и	Често	Синдром на оваријална хиперстимулација, пелвична болка,

на дојките		осетливост на дојките
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Често	Болка на местото на инјектирање, реакција на местото на инјектирање, замор, слабост, жед
Васкуларни нарушувања	Често	Топли бранови

* Наведен е најсоодветниот MedDRA термин за да се опише одредена реакција; синонимите или поврзаните состојби не се наведени, но, сепак, треба да се земат предвид.

Од објавените студии, забележани се следниве несакани реакции кај пациенти третирани со хумани менопаузални гонадотропини.

* Тешка оваријална хиперстимулација (OHSS) со значително зголемување на овариумите и цистични формации, акутни болки во стомакот, асцит, плеврален излив, хиповолемија, шок и тромбоемболични пореметувања. (Видете Дел 4.4)

* Торзија на овариумите, обично поврзана со тешки случаи на оваријална хиперстимулација (OHSS).

* Руптура на оваријални цисти со интраперитонеално крварење, пријавени се фатални исходи на руптура на циста.

* Пријавени се алергиски реакции, исто така, со генерализирани симптоми по третманот со лекови кои содржат гонадотропини. (Видете Дел 4.4)

Очекувани локални реакции на местото на инјектирање, како што се болка, црвенило, модринки, отоци и/или иритација, по администрирањето на гонадотропини.

Се очекува дека зачестеноста на ваквите појави е поголема со интрамускулна, отколку со субкутана администрација.

Пријавување на можни несакани дејства

Важно е да се пријават можните несакани реакции по ставањето на лекот во промет. Тоа овозможува континуирано следење на користа и ризикот од лекот. Здравствените работници треба да ги пријавуваат сите можни несакани реакции преку Агенција за лекови и медицински средства.

4.9 Предозирање

Нема податоци за акутна токсичност на Menotrophin кај луѓето, но студиите кај животни покажуваат многу ниска акутна токсичност на препарати со синтетичен гонадотропин. Преголема доза на Menotrophin може да доведе до хиперстимулација на овариумите (видете Дел 4.4).



5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Гонадотропини.

АТС код: G03GA02

Активната супстанца во MERIOFERT е високопрочистен хуман менопаузален гонадотропин.

FSH активноста во MERIOFERT се добива од урина на жени во постменопауза; LH активноста се добива и од урина на жени во постменопауза и од урина на бремени жени. Препаратот е стандардизиран да има коефициент на FSH/LH активност од околу 1.

Во овариумите, FSH-компонентата во HMG индуцира зголемен број на растечки фоликули и го стимулира нивниот развој. FSH ја зголемува продукцијата на естрадиол во гранулозните клетки со ароматизација на андрогените што настануваат во Тhesa клетките под влијание на LH-компонентата.

5.2 Фармакокинетички карактеристики

Биолошката ефикасност на Menotrophin-от главно се должи на FSH компонентата. Фармакокинетиката на Menotrophin-от по интрамускулна или субкутана администрација покажува голема интериндивидуална варијабилност. Според податоците добиени од студиите направени со Menotrophin, по една доза од 300 IU, максималното серумско ниво на FSH се достигнува околу 19 часа по интрамускулното инјектирање и 22 часа по субкутаното инјектирање. Максималните достигнати концентрации на FSH се $6,5 \pm 2,1$ IU/L со AUC_{0-t} од $438,0 \pm 124,0$ IUxh/L по интрамускулна администрација. По субкутана администрација, C_{max} достигна $7,5 \pm 2,8$ IU/L со AUC_{0-t} од $485,0 \pm 93,5$ IUxh/L.

Нивоата на AUC и C_{max} за LH се покажаа значително пониски во групата на субкутана администрација во споредба со групата на интрамускулна администрација. Овој резултат може да се должи на многу ниските детектирани нивоа (близу до или под границите на детекција) и во двете групи и на големата интра- и интер-индивидуална варијабилност.

После тоа, серумското ниво се намалува за време на полураспаѓањето од околу 45 часа по интрамускулната администрација и 40 часа по субкутаната администрација.

По администрацијата, екскрецијата на Menotrophin е претежно бубрежна.

Не се спроведени фармакокинетички студии кај пациенти со нарушена хепатална или ренална функција.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Не се спроведени не-клинички студии со MERIOFERT.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Прашок: лактоза монохидрат

Растворувач: 0,9 проценти раствор на натриум хлорид

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, овој производ не треба да се меша со други лекови.

6.3 Рок на употреба

2 години.

Се препорачува да се употреби веднаш по реконституцијата.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C. Чувајте ја вијалата и ампулата со растворувачот во надворешното пакување, со цел да ги заштитите од светлина.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Големина на пакувањето: 10 вијали со прашок + 10 ампули со растворувач /кутија.

Контактното пакување за лиофилизираниот прашок е вијала од неутрално транспарентно стакло тип I, затворена со гумен затворац од бромбутил. Гумениот затворац е покриен со алумински затворувач, покриен со пластичен “Flip – off” затворац.

Вијалите се спакувани во картонска кутија заедно со ампулите со растворувач.

Контактното пакување за растворувачот е ампула од боросиликатно стакло тип I, затворена со фузија. Овој тип пакување е стандарден контејнер за мали волумени

6.6 Упатство за употреба и ракување

Растворот треба да биде подготвен непосредно пред инјектирањето.

Секоја вијала е само за една употреба. Лекот треба да се раствори во асептични услови.



MERIOFERT треба да се раствори само со приложениот растворувач во пакувањето.

Подгответе чиста површина и измијте ги рацете пред да го подгответе растворот.

Подгответе ги следниве предмети на чиста површина:

- Два тупфера натопени со алкохол (не се обезбедени),
- Една вијала Meriofert во прашок,
- Еден растворувач во ампула,
- Еден шприц (не е обезбеден),
- Една игла за подготовка на инјекцијата (не е обезбедена),
- Тенка игла за поткожно инјектирање (не е предвидена).

Реконституција на растворот за инјектирање

Отворете ја ампулата со растворувачот што ја содржи бистрата течност.

На врвот на ампулата со растворувачот има обоена ознака:

Вратот на ампулата е специјално дизајниран да се скрши полесно кај оваа ознака. Нежно потчукнете го врвот на ампулата, за да се симне целата течност од врвот. Цврсто притиснете ја ампулата над вратот и скршете ја кај обоената ознака. Внимателно поставете ја отворената ампула на масата за подготовка.

Извлекете го растворувачот:

Прикачете ја иглата за реконституција (долга игла) на шприцот. Со шприцот во една рака, држете ја претходно отворената ампула со растворувачот, ставете ја иглата во неа и извлекете го целиот растворувач.

Поставете го шприцот многу внимателно на масата за подготовка и не ја допирајте иглата.

Подготовка на растворот за инјектирање:

1. Извадете го алуминиумското капаче од вијалата со прашокот MERIOFERT и дезинфицирајте го гумениот дел од капачето со тупфер натопен со алкохол.
2. Земете го шприцот и полака вбригајте го растворот во вијалата со прашок преку гуменото капаче.
3. Нежно тркалајте ја вијалата помеѓу рацете сè додека не се раствори прашокот и внимавајте да не се создаде пена.
4. Откако прашокот ќе се раствори (што, во принцип, се случува веднаш), полака извлекете го растворот во шприцот.

Кога реконституирате повеќе од една вијала MERIOFERT, повлечете ја растворената содржина од првата вијала во шприцот и полака внесете ја во втората вијала откако ќе ги повторите чекорите од 1 до 4.

Ако се користат повеќе вијали со прашок, количеството на Menotrophin содржано во 1 ml реконституиран раствор ќе биде како што следува:

MERIOFERT 75 IU прашок и растворувач за раствор за инјектирање	
Број на употребени вијали	Вкупно количество менотропин во 1 ml раствор
1	75 IU
2	150 IU
3	225 IU
4	300 IU
5	375 IU
6	450 IU

Растворот треба да биде бистар и безбоен.

Фрлете ги сите користени предмети:

Неискористениот раствор или отпаден материјал треба да се фрлат во согласност со локалните регулативи (откако ќе завршите со инјектирањето, фрлете ги сите игли и шприцови во соодветен сад).

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

СВН доо
Анкарска 23
1000 Скопје,
Македонија

8. ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

IBSA Institut Biochimique S.A.
Via Cantonale, Zona Serta,
6814 Lamone
Switzerland

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2017



