ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

# ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

# 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Meriofert 75 IU**

**Meriofert 150 IU**

# 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο λυοφιλοποιημένης κόνεως περιέχει 75 IU ανθρώπινης ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και 75 IU ανθρώπινης ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH).

Έχει προστεθεί ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), μια ορμόνη που απαντάται φυσιολογικά στα ούρα των εγκύων, για την ενίσχυση της συνολικής δραστηριότητας της LH.

Κάθε φιαλίδιο λυοφιλοποιημένης κόνεως περιέχει 150 IU ανθρώπινης ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και 150 IU ανθρώπινης ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH).

Έχει προστεθεί ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), μια ορμόνη που απαντάται φυσιολογικά στα ούρα των εγκύων, για την ενίσχυση της συνολικής δραστηριότητας της LH.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

# 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: λευκή ή υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις

Διαλύτης: διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

# 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

**Επαγωγή ωορρηξίας:** για την επαγωγή ωορρηξίας σε αμηνορροϊκές ή ανωορρηκτικές γυναίκες που δεν ανταποκρίνονται σε αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη.

**Ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (COH)** σε τεχνικές ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART):επαγωγή ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η θεραπεία με το Meriofert θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση προβλημάτων υπογονιμότητας.

Η ανταπόκριση των ωοθηκών στις εξωγενείς γοναδοτροπίνες παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα, τόσο μεταξύ διαφορετικών ατόμων όσο και στο ίδιο άτομο. Ως εκ τούτου, είναι αδύνατον να καθοριστεί ένα κοινό δοσολογικό σχήμα. Η δοσολογία θα πρέπει συνεπώς να ρυθμίζεται σε ατομική βάση, ανάλογα με την ανταπόκριση των ωοθηκών. Για να γίνει αυτό χρειάζονται υπερηχογραφικές εξετάσεις και ενδεχομένως παρακολούθηση των επιπέδων οιστραδιόλης.

**Ανωορρηκτικές γυναίκες:**

Στόχος της θεραπείας με Meriofert είναι η ανάπτυξη ενός μοναδικού ώριμου γραφιανού ωοθυλακίου, από το οποίο θα ελευθερωθεί ένα ωάριο μετά τη χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG).

Το Meriofert μπορεί να χορηγηθεί με ημερήσια ένεση. Σε ασθενείς με έμμηνο ρύση, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει εντός των πρώτων 7 ημερών του έμμηνου κύκλου.

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σχήμα ξεκινά με 75 έως 150 IU FSH ημερησίως και η δόση αυξάνεται, εάν χρειάζεται, κατά 37,5 IU (μέχρι τις 75 IU) ανά 7 ή 14 ημέρες κατά προτίμηση, ούτως ώστε να επιτευχθεί επαρκής αλλά όχι υπερβολική ανταπόκριση.

Η μέγιστη ημερήσια δοσολογία HMG Meriofert δεν θα πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνει τις 225 IU.

Η αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται στην ανταπόκριση της εκάστοτε ασθενούς, όπως αυτή προσδιορίζεται με μέτρηση του μεγέθους των ωοθυλακίων μέσω υπερηχογραφίας ή/και των επιπέδων των οιστρογόνων.

Κατόπιν, η ημερήσια δόση διατηρείται σταθερή μέχρι να επιτευχθούν συνθήκες προ-ωορρηξίας. Συνήθως αρκούν 7 έως 14 ημέρες αγωγής για να επιτευχθεί η κατάσταση αυτή.

Τότε, η χορήγηση του Meriofert διακόπτεται και επάγεται ωορρηξία με χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG).

Εάν ο αριθμός των ανταποκρινόμενων ωοθυλακίων είναι υπερβολικός ή τα επίπεδα οιστραδιόλης αυξάνονται πολύ γρήγορα (η οιστραδιόλη υπερδιπλασιάζεται κάθε ημέρα επί δύο ή τρεις διαδοχικές ημέρες), τότε η ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί. Εφόσον τα ωοθυλάκια με μέγεθος άνω των 14 mm μπορούν να οδηγήσουν σε εγκυμοσύνη, η παρουσία πολυάριθμων προωοθυλακιορρηκτικών ωοθυλακίων που υπερβαίνουν τα 14 mm συνεπάγεται κίνδυνο πολύδυμης κύησης. Σε αυτή την περίπτωση δεν θα πρέπει να χορηγηθεί hCG και θα πρέπει να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη προκειμένου να αποτραπεί η πολύδυμη κύηση. Η ασθενής θα πρέπει να χρησιμοποιεί μια αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού ή να απέχει από τη συνουσία μέχρι να ξεκινήσει η επόμενη έμμηνος ρύση (βλ. παράγραφο 4.4). Ο επόμενος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να ξεκινήσει με χαμηλότερη δόση από τον προηγούμενο.

Εάν μια ασθενής δεν ανταποκριθεί ικανοποιητικά μετά από 4 εβδομάδες αγωγής, ο κύκλος θα πρέπει να τερματιστεί και η ασθενής θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου θεραπεία με υψηλότερη αρχική δόση απ' ό,τι στον προηγούμενο κύκλο.

Αφού επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγηθεί εφάπαξ ένεση με 5.000 IU έως 10.000 IU hCG 24 έως 48 ώρες μετά την τελευταία ένεση του Meriofert.

Συνιστάται στην ασθενή θα έλθει σε συνουσία την ημέρα της ένεσης hCG και την επόμενη ημέρα.

Εναλλακτικά, μπορεί να πραγματοποιηθεί ενδομήτρια σπερματέγχυση.

**Γυναίκες που ακολουθούν αγωγή διέγερσης ωοθηκών με στόχο την επαγωγή της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων στο πλαίσιο των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής:**

Η κατασταλτική ρύθμιση της υπόφυσης με σκοπό την καταστολή της εκκριτικής αιχμής της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των βασικών επιπέδων της LH επί του παρόντος επιτυγχάνεται κατά κανόνα με τη χορήγηση αγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (αγωνιστής GnRH) ή ανταγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (ανταγωνιστής GnRH).

Σύμφωνα με ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο, η χορήγηση του Meriofert ξεκινά περίπου δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με αγωνιστή και αμφότερες οι αγωγές συνεχίζονται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη ωοθυλακίων. Για παράδειγμα, μετά από δύο εβδομάδες κατασταλτικής ρύθμισης της υπόφυσης με τον αγωνιστή, χορηγούνται 150 έως 225 IU Meriofert για τις πρώτες πέντε έως επτά ημέρες. Στη συνέχεια, η δοσολογία ρυθμίζεται ανάλογα με την ανταπόκριση των ωοθηκών της ασθενούς.

Ένα εναλλακτικό πρωτόκολλο ελεγχόμενης υπερδιέγερσης των ωοθηκών περιλαμβάνει τη χορήγηση 150 έως 225 IU Meriofert ημερησίως, ξεκινώντας από τη 2η ή την 3η ημέρα του κύκλου. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη (αξιολογείται βάσει της παρακολούθησης των συγκεντρώσεων οιστρογόνων στον ορό ή/και βάσει υπερηχογραφικής εξέτασης), ενώ η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με την ανταπόκριση της ασθενούς (συνήθως όχι υψηλότερη από 450 IU ημερησίως). Επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη επιτυγχάνεται συνήθως προς τη 10η ημέρα της αγωγής κατά μέσο όρο (5 έως 20 ημέρες).

Αφού επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγηθεί εφάπαξ ένεση με 5.000 IU έως 10.000 IU hCG 24 έως 48 ώρες μετά την τελευταία ένεση του Meriofert για την επαγωγή της τελικής ωρίμασης των ωοθυλακίων.

Η συλλογή των ωοκυττάρων πραγματοποιείται 34-35 ώρες αργότερα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για παιδιατρική χρήση.

Τρόπος χορήγησης

Το Meriofert προορίζεται για υποδόρια και ενδομυϊκή χορήγηση.

Η κόνις θα πρέπει να ανασυσταθεί με τον παρεχόμενο διαλύτη ακριβώς πριν από τη χρήση.

Προκειμένου να γίνει ανώδυνα η ένεση και να περιοριστεί η διαφυγή υγρού από τη θέση της ένεσης, το Meriofert θα πρέπει να χορηγείται υποδορίως με αργό ρυθμό. Οι θέσεις υποδόριας ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση λιποατροφίας. Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Οι υποδόριες ενέσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν από την ίδια την ασθενή, εφόσον τηρούνται αυστηρά οι οδηγίες και οι συστάσεις του ιατρού.

## 4.3 Αντενδείξεις

* Υπερευαισθησία στην εμμηνοτροπίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
* Διόγκωση ή κύστεις ωοθήκης που δεν οφείλονται σε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
* Γυναικολογική αιμορραγία άγνωστης αιτιολογίας
* Καρκίνωμα ωοθηκών, μήτρας ή μαστού
* Όγκοι του υποθαλάμου ή της υπόφυσης

Το Meriofert αντενδείκνυται στις περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί αποτελεσματική ανταπόκριση, όπως, π.χ.:

* Πρωτοπαθής ανεπάρκεια ωοθηκών
* Δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
* Ινωματώδεις όγκοι της μήτρας ασύμβατοι με κύηση

## 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενδέχεται να προκύψουν αναφυλακτικές αντιδράσεις, ιδίως σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στις γοναδοτροπίνες. Η πρώτη ένεση του Meriofert πρέπει πάντοτε να γίνεται υπό την άμεση επίβλεψη ιατρού και σε περιβάλλον με διαθέσιμο εξοπλισμό καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης.

Η πρώτη ένεση του Meriofert θα πρέπει να γίνει υπό την άμεση επίβλεψη ιατρού.

Αυτοχορήγηση του Meriofert πρέπει να γίνεται μόνον εφόσον η ασθενής είναι πρόθυμη, εκπαιδευμένη και πλήρως ενημερωμένη. Πριν από την αυτοχορήγηση, θα πρέπει να επιδειχθεί στην ασθενή η τεχνική της υποδόριας ένεσης και να υποδειχθούν οι κατάλληλες θέσεις ένεσης και ο τρόπος παρασκευής του ενέσιμου διαλύματος.

Προτού ξεκινήσει η αγωγή, θα πρέπει να αξιολογηθεί κατάλληλα η υπογονιμότητα του ζευγαριού και να εκτιμηθούν οι πιθανές αντενδείξεις για κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για τυχόν υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και όγκους της υπόφυσης ή του υποθαλάμου, για τα οποία χορηγείται κατάλληλη ειδική θεραπεία.

**Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS)**

Θα πρέπει να διενεργείται υπερηχογραφική εξέταση της ωοθυλακικής ανάπτυξης και προσδιορισμός των επιπέδων οιστραδιόλης πριν από την αγωγή, τα οποία θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση κατά τη διάρκεια της αγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά την έναρξη της διέγερσης (βλ. παρακάτω).

Εκτός από την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού ωοθυλακίων, τα επίπεδα της οιστραδιόλης ενδέχεται να αυξηθούν πολύ γρήγορα (π.χ. να υπερδιπλασιάζονται καθημερινά επί δύο ή τρεις διαδοχικές ημέρες) και μπορεί να φθάσουν σε υπερβολικά υψηλές τιμές. Η διάγνωση της υπερδιέγερσης των ωοθηκών μπορεί να επιβεβαιωθεί με υπερηχογραφική εξέταση. Εάν παρατηρηθεί τέτοια ανεπιθύμητη υπερδιέγερση των ωοθηκών (όχι στο πλαίσιο ελεγχόμενης υπερδιέγερσης σε προγράμματα ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής), η χορήγηση του Meriofert θα πρέπει να διακοπεί. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη και δεν θα πρέπει να χορηγηθεί hCG, καθώς, εκτός από την πολλαπλή ωορρηξία, ενδέχεται να προκληθεί και σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS). Τα κλινικά συμπτώματα και τα σημεία του ήπιου συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών είναι κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια και ήπια ή μέτρια διόγκωση των ωοθηκών και των ωοθηκικών κύστεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί βαριάς μορφής σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, το οποίο ίσως να είναι απειλητικό για τη ζωή. Αυτό χαρακτηρίζεται από μεγάλες ωοθηκικές κύστεις (που διαρρηγνύονται εύκολα), ασκίτη, υδροθώρακα σε πολλές περιπτώσεις και αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εκδηλωθεί φλεβική ή αρτηριακή θρομβοεμβολή σε συνδυασμό με το OHSS (βλ. παράγραφο 4.8).

Πολύδυμες κυήσεις

Στις ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART, ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης συνδέεται κατά κύριο λόγο με τον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων. Στις ασθενείς που ακολουθούν αγωγή για την επαγωγή ωορρηξίας, η επίπτωση πολύδυμων κυήσεων και γεννήσεων είναι αυξημένη σε σύγκριση με τη σύλληψη με φυσικό τρόπο. Οι περισσότερες από τις πολλαπλές συλλήψεις αφορούν σε δίδυμα. Προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών.

Απώλεια κύησης

Η επίπτωση της αυτόματης αποβολής είναι υψηλότερη στις ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με FSH απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό, αλλά είναι συγκρίσιμη με την επίπτωση που παρατηρείται σε γυναίκες με άλλες διαταραχές της γονιμότητας.

Εξωμήτρια κύηση

Εφόσον οι υπογόνιμες γυναίκες που ακολουθούν προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ιδίως IVF) συχνά παρουσιάζουν σαλπιγγικές ανωμαλίες, η επίπτωση εξωμήτριας κύησης πιθανόν να είναι αυξημένη. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί εγκαίρως μέσω υπερηχογραφίας ότι η κύηση είναι ενδομήτρια.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεοπλασίας των ωοθηκών και άλλων νεοπλασιών του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθων και κακοήθων, σε γυναίκες που έχουν ακολουθήσει πολλαπλά φαρμακευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Δεν έχει εξακριβωθεί ακόμη εάν η αγωγή με γοναδοτροπίνες αυξάνει το βασικό κίνδυνο εκδήλωσης τέτοιων όγκων σε υπογόνιμες γυναίκες.

Συγγενείς διαμαρτίες

Ο επιπολασμός συγγενών διαμαρτιών μετά από τεχνικές ART ενδέχεται να είναι ελαφρώς αυξημένος σε σύγκριση με την αυτόματη σύλληψη. Πιστεύεται ότι αυτό οφείλεται σε διαφορές στα γονικά χαρακτηριστικά (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά του σπέρματος) και σε πολύδυμες κυήσεις.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Οι γυναίκες με ευρέως αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά συμβάντα, όπως ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, σοβαρή παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος > 30 kg/m2) ή θρομβοφιλία, πιθανόν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών ή αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων κατά τη διάρκεια της αγωγής με γοναδοτροπίνες ή μετά από αυτή. Σε αυτές τις γυναίκες, τα οφέλη από τη χορήγηση των γοναδοτροπινών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.8).

## 4.**5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Meriofert στον άνθρωπο. Παρότι δεν υπάρχει κλινική εμπειρία, αναμένεται ότι η ταυτόχρονη χρήση του Meriofert 75-150 IU με κιτρική κλομιφαίνη μπορεί να ενισχύσει την ωοθυλακική ανταπόκριση. Όταν χρησιμοποιείται αγωνιστής GnRH για απευαισθητοποίηση της υπόφυσης, πιθανόν να χρειαστεί υψηλότερη δόση Meriofert 75-150 IU προκειμένου να επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανταπόκριση.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το Meriofert δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν έχει αναφερθεί κίνδυνος τερατογένεσης μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες ούρων στην κλινική πράξη. Μέχρι σήμερα, δεν διατίθενται άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τερατογόνο δράση.

Θηλασμός

Το Meriofert δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, η έκκριση προλακτίνης μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανταπόκριση στη διέγερση των ωοθηκών.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναφορικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, το Meriofert δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα της ασθενούς να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανές.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου που σημειώθηκε στις κλινικές μελέτες με το Meriofert είναι η (δοσοεξαρτώμενη) υπερδιέγερση των ωοθηκών (σύνδρομο OHSS), κατά κανόνα ήπιας βαρύτητας με μικρή διόγκωση των ωοθηκών, κοιλιακές ενοχλήσεις ή άλγος. Μόνον ένα περιστατικό OHSS ήταν σοβαρό.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Meriofert ήταν κεφαλαλγία και κοιλιακή διάταση, καθώς και ναυτία, κόπωση, ζάλη και πόνος στη θέση της ένεσης.

Ο πίνακας που ακολουθεί παραθέτει τις κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (>1%) στις γυναίκες που έλαβαν Meriofert στο πλαίσιο κλινικών μελετών, ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα.Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σοβαρότητα.

Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά ομάδα συχνότητας και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται πρώτες, σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές (1/10), συχνές (1/100 έως 1/10), όχι συχνές (1/1.000 έως 1/100), σπάνιες (1/10.000 έως 1/1.000), πολύ σπάνιες (1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Οργανικό σύστημα\*** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου** |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ συχνές  Συχνές | Κεφαλαλγία  Ζάλη |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Πολύ συχνές  Συχνές | Διάταση της κοιλίας  Κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος, ναυτία |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Συχνές | Οσφυαλγία, αίσθημα βάρους |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Συχνές | Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, πυελικό άλγος, ευαισθησία μαστού |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συχνές | Άλγος στη θέσης ένεσης, αντίδραση στη θέσης ένεσης, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, δίψα |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές | Εξάψεις |

\* Για την περιγραφή μιας ορισμένης ανεπιθύμητης ενέργειας παρατίθεται ο καταλληλότερος όρος MedDRA. Δεν παρατίθενται συνώνυμα ή συναφείς παθήσεις αλλά θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη.

Με βάση τις δημοσιευμένες μελέτες, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανθρώπινες εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες.

\* Βαριάς μορφής υπερδιέγερση των ωοθηκών (OHSS) με έκδηλη διόγκωση και σχηματισμό κύστεων των ωοθηκών, οξύ κοιλιακό άλγος, ασκίτης, υπεζωκοτική συλλογή, υπογκαιμία, καταπληξία και θρομβοεμβολικές διαταραχές. (Βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

\* Συστροφή ωοθήκης, συνήθως σε συνδυασμό με βαριές μορφές OHSS

\* Ρήξη ωοθηκικών κύστεων με ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ρήξης κύστης με μοιραία έκβαση.

\* Αλλεργικές αντιδράσεις, ακόμα και με γενικευμένα συμπτώματα, έχουν αναφερθεί μετά από αγωγή με προϊόντα που περιέχουν γοναδοτροπίνες. (Βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

Οι τοπικές αντιδράσεις στη θέση ένεσης, όπως άλγος, ερυθρότητα, μώλωπες, οίδημα ή/και ερεθισμός, συνιστούν αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από χορήγηση γοναδοτροπινών.

Αναμένεται υψηλότερη συχνότητα τέτοιων συμβάντων μετά από ενδομυϊκή απ' ό,τι μετά από υποδόρια χορήγηση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω [να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την οξεία τοξικότητα της εμμηνοτροπίνης στον άνθρωπο, αλλά μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η οξεία τοξικότητα των παρασκευασμάτων γοναδοτροπινών ούρων είναι πολύ χαμηλή. Η υπερβολική δοσολογία εμμηνοτροπίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιέγερση των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Γοναδοτροπίνες.

Κωδικός ATC: G03GA02

Η δραστική ουσία του Meriofert είναι μια ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη υψηλής καθαρότητας.

Η FSH στο Meriofert λαμβάνεται από τα ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ενώ η LH λαμβάνεται από τα ούρα μετεμμηνοπαυσιακών και εγκύων γυναικών. Το παρασκεύασμα τυποποιείται έτσι ώστε να επιτυγχάνεται λόγος δραστηριότητας FSH/LH περίπου ίσος με 1.

Στις ωοθήκες, το συστατικό FSH της HMG επάγει αύξηση του αριθμού των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και διεγείρει την ανάπτυξή τους. Η FSH αυξάνει την παραγωγή οιστραδιόλης στα κοκκώδη κύτταρα μέσω της αρωματοποίησης ανδρογόνων που προέρχονται από τα κύτταρα της θήκης υπό την επίδραση του συστατικού LH.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βιολογική αποτελεσματικότητα της εμμηνοτροπίνης οφείλεται κυρίως στην περιεχόμενη FSH. Η φαρμακοκινητική της εμμηνοτροπίνης μετά από ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα από άτομο σε άτομο. Σύμφωνα με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τις μελέτες που διεξήχθησαν με εμμηνοτροπίνη, έπειτα από εφάπαξ ένεση 300 IU, το ανώτατο επίπεδο της FSH στον ορό επιτεύχθηκε περίπου 19 ώρες μετά από την ενδομυϊκή ένεση και 22 ώρες μετά από την υποδόρια ένεση. Η μέγιστη συγκέντρωση FSH έφτασε τις 6,5 ± 2,1 IU/L με AUC0-t ίσο με 438,0 ± 124,0 IUxh/L έπειτα από ενδομυϊκή χορήγηση. Έπειτα από υποδόρια χορήγηση, η Cmax έφτασε τις 7,5 ± 2,8 IU/L με AUC0-t ίσο με 485,0 ± 93,5 IUxh/L.

Τα επίπεδα AUC και Cmax για την LH αποδείχθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα υποδόριας χορήγησης συγκριτικά με την ομάδα ενδομυϊκής χορήγησης. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται στα πολύ χαμηλά επίπεδα που ανιχνεύθηκαν (κοντά ή κάτω από τα όρια ανίχνευσης) και στις δύο ομάδες, καθώς και στη μεγάλη μεταβλητότητα τόσο στο ίδιο άτομο όσο και μεταξύ διαφορετικών ατόμων.

Έπειτα από αυτό, το επίπεδο στον ορό μειώνεται και ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 45 ώρες ύστερα από ενδομυϊκή χορήγηση και 40 ώρες ύστερα από υποδόρια χορήγηση.

Η απέκκριση της εμμηνοτροπίνης μετά από τη χορήγησή της γίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί μη κλινικές μελέτες με το Meriofert.

# 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις: λακτόζη μονοϋδρική

Διαλύτης: διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%

## 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση, συνιστάται να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα διαλύτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 σετ περιέχει: Κόνις σε φιαλίδιο (από ύαλο τύπου Ι), σφραγισμένο με πώμα από καουτσούκ που συγκρατείται στη θέση του με αποσπώμενο κάλυμμα (από αλουμίνιο και έγχρωμο πλαστικό: 75 IU ανοικτό πράσινο, 150 IU σκούρο πράσινο) + 1 ml διαλύτη σε αμπούλα (από ύαλο τύπου Ι ). Μεγέθη συσκευασίας: 1, 5 και 10 σετ.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα πρέπει να παρασκευαστεί ακριβώς πριν από την ένεση.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να ανασυσταθεί υπό άσηπτες συνθήκες.

Το Meriofert πρέπει να ανασυσταθεί αποκλειστικά και μόνο με τον διαλύτη που περιέχεται στη συσκευασία.

Ετοιμάστε έναν καθαρό χώρο προετοιμασίας και πλύνετε τα χέρια σας πριν από την ανασύσταση του διαλύματος.

Τακτοποιήστε τα παρακάτω είδη πάνω στην καθαρή επιφάνεια:

* δύο τολύπια βαμβακιού, εμποτισμένα με αλκοόλη (δεν παρέχονται)
* ένα φιαλίδιο που περιέχει την κόνιν Meriofert
* μία αμπούλα με τον διαλύτη
* μία σύριγγα (δεν παρέχεται)
* μία βελόνη για την παρασκευή της ένεσης (δεν παρέχεται)
* μία λεπτή βελόνη για την υποδόρια ένεση (δεν παρέχεται)

Ανασύσταση του ενέσιμου διαλύματος

Ανοίξτε την αμπούλα του διαλύτη που περιέχει το διαυγές υγρό.

Ένα έγχρωμο σήμα αναγράφεται στο άκρο της αμπούλας του διαλύτη:

Σε αυτό το σημείο ο λαιμός της αμπούλας είναι ειδικά σχεδιασμένος για να σπάει πιο εύκολα. Κτυπήστε ελαφρά το πάνω μέρος της αμπούλας για να αποσπάσει οποιοδήποτε υγρό που μπορεί να παραμείνει στην κορυφή. Πιέστε σταθερά την αμπούλα πάνω από το λαιμό για να σπάσει επάνω στο χρωματιστό σημάδι. Τοποθετήστε προσεκτικά την ανοιγμένη αμπούλα στο χώρο προετοιμασίας.

Αποσύρετε το διαλύτη:

Προσαρμόστε τη βελόνα ανασύστασης (μεγάλη βελόνα) στη σύριγγα. Με τη σύριγγα στο ένα χέρι, κρατήστε την ανοιγμένη αμπούλα διαλύτη, τοποθετήστε τη βελόνα σε αυτή και αποσύρετε όλο το διαλύτη.

Τοποθετήστε τη σύριγγα πολύ προσεκτικά στο χώρο προετοιμασίας και αποφεύγετε να αγγίζετε τη βελόνα.

Παρασκευάστε το ενέσιμο διάλυμα:

1. Αφαιρέστε το κάλυμμα αλουμινίου από το φιαλίδιο που περιέχει την κόνιν Meriofert και απολυμάνετε το ελαστικό τμήμα του πώματος με ένα τολύπιο βαμβακιού εμποτισμένο με αλκοόλη
2. Πάρτε τη σύριγγα και εγχύστε αργά το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο της κόνεως διαμέσου του πώματος από καουτσούκ.
3. Κυλήστε αργά το φιαλίδιο ανάμεσα στα χέρια σας μέχρι να διαλυθεί εντελώς η κόνις, φροντίζοντας ώστε να μη σχηματιστεί αφρός.
4. Αφού διαλυθεί η κόνις (κάτι που κατά κανόνα συμβαίνει αμέσως), αναρροφήστε αργά το διάλυμα στη σύριγγα.

Εάν πραγματοποιείτε ανασύσταση περισσότερων του ενός φιαλιδίων Meriofert, αναρροφήστε ξανά το ανασυσταθέν περιεχόμενο του πρώτου φιαλιδίου μέσα στη σύριγγα και εγχύστε το αργά σε ένα δεύτερο φιαλίδιο, αφού επαναλάβετε τα βήματα 1 έως 4.

Εάν χρησιμοποιηθούν πολλαπλά φιαλίδια κόνεως, η ποσότητα εμμηνοτροπίνηςπου θα περιέχεται σε 1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος θα είναι η εξής:

|  |  |
| --- | --- |
| **Meriofert 75 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα** | |
| Αριθμός χρησιμοποιούμενων φιαλιδίων | Συνολική ποσότητα εμμηνοτροπίνης σε 1 ml διαλύματος |
| 1 | 75 IU |
| 2 | 150 IU |
| 3 | 225 IU |
| 4 | 300 IU |
| 5 | 375 IU |
| 6 | 450 IU |

|  |  |
| --- | --- |
| **Meriofert 150 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα** | |
| Αριθμός χρησιμοποιούμενων φιαλιδίων | Συνολική ποσότητα εμμηνοτροπίνης σε 1 ml διαλύματος |
| 1 | 150 IU |
| 2 | 300 IU |
| 3 | 450 IU |

Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Απορρίψτε όλα τα χρησιμοποιηθέντα είδη:

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους απαιτήσεις (αφού ολοκληρωθεί η ένεση, όλες οι βελόνες και οι κενές σύριγγες θα πρέπει να απορριφθούν μέσα σε κατάλληλο δοχείο).

# 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

# 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

# 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

# 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ