

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Meriofert 75 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile
Meriofert 150 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene polvere liofilizzata con 75 UI di attività dell'ormone follicolo stimolante (FSH) umano e 75 UI di attività dell'ormone luteinizzante (LH) umano. La Gonadotropina umana menopausale (HMG) è estratta dalle urine delle donne in post-menopausa. La gonadotropina corionica umana (hCG, human Chorionic Gonadotrophin), estratta dalle urine delle donne in stato di gravidanza, viene aggiunta per contribuire all'attività totale di LH.

Ogni flaconcino contiene polvere liofilizzata con 150 UI di attività dell'ormone follicolo stimolante (FSH) umano e 150 UI di attività dell'ormone luteinizzante (LH) umano. La Gonadotropina umana menopausale (HMG) è estratta dalle urine delle donne in post-menopausa. La gonadotropina corionica umana (hCG, human Chorionic Gonadotrophin), estratta dalle urine delle donne in stato di gravidanza, viene aggiunta per contribuire all'attività totale di LH.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere in flaconcino: polvere liofilizzata bianca o biancastra
Solvente in siringa pre-riempita: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Induzione dell'ovulazione: per l'induzione dell'ovulazione in donne con amenorrea o con anovulazione che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.

Iperstimolazione ovarica controllata (COH, controlled ovarian hyperstimulation) nell'ambito della tecnologia per la riproduzione assistita (ART, assisted reproduction technology): induzione dello sviluppo follicolare multiplo in donne che si sottopongono a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (FIV).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con Meriofert deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei problemi di infertilità.

Esistono ampie variazioni inter- e intra-individuali nel modo in cui le ovaie rispondono alle gonadotropine esogene. Ciò rende impossibile definire uno schema posologico uniforme. Il dosaggio deve quindi essere modificato a livello individuale in base alla risposta ovarica, sotto controllo ecografico ed eventualmente eseguendo il monitoraggio dei livelli di estradiolo.

Donne con anovulazione:

L'obiettivo del trattamento con Meriofert è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG) verrà rilasciato l'ovulo.

Meriofert può essere somministrato con iniezioni giornaliere. Nelle pazienti con ciclo mestruale, il trattamento deve iniziare nei primi 7 giorni del ciclo.

Un regime utilizzato comunemente inizia con 75-150 UI di FSH al giorno, con incrementi, se necessario, di 37,5 UI (fino a 75 UI), preferibilmente a intervalli di 7 o 14 giorni, per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

In genere i dosaggi massimi giornalieri dell'HMG Meriofert non devono superare le 225 UI.

Il trattamento deve essere modificato in base alla risposta della singola paziente, valutata misurando la dimensione del follicolo tramite l'esame ecografico e/o i livelli degli estrogeni.

Si mantiene quindi la dose giornaliera fino al raggiungimento delle condizioni preovulatorie. Di solito per raggiungere tale stato sono sufficienti tra 7 e 14 giorni di trattamento.

Si interrompe quindi la somministrazione di Meriofert ed è possibile indurre l'ovulazione somministrando la gonadotropina corionica umana (hCG).

Se il numero dei follicoli che rispondono è troppo elevato o se i livelli di estradiolo aumentano troppo rapidamente, cioè se i livelli di estradiolo diventano più del doppio in 24 ore per due o tre giorni consecutivi, si deve ridurre la dose giornaliera. Dal momento che i follicoli di oltre 14 mm possono dare luogo a una gravidanza, la presenza di follicoli multipli di dimensione superiore a 14 mm comporta il rischio di gravidanze multiple. In quel caso si deve rinunciare a somministrare l'hCG evitando la gravidanza per prevenire le gestazioni multiple. Fino alla comparsa del successivo flusso mestruale la paziente deve utilizzare un contraccettivo di barriera o astenersi dai rapporti sessuali (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo di trattamento successivo, il trattamento deve ricominciare con un dosaggio inferiore a quello del ciclo precedente.

Se dopo 4 settimane di trattamento la paziente non risponde adeguatamente, si deve abbandonare il ciclo e sottoporla a un nuovo trattamento iniziando con un dosaggio più elevato di quello del ciclo precedente.

Una volta ottenuta la risposta ideale, si somministra una singola iniezione di 5.000-10.000 UI di hCG 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Meriofert.

Si raccomanda alla paziente di avere un rapporto sessuale il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

In alternativa si può effettuare l'inseminazione intrauterina.

Donne che si sottopongono alla stimolazione ovarica per l'induzione dello sviluppo follicolare multiplo nell'ambito della tecnologia di riproduzione assistita

Attualmente per ottenere la riduzione dell'attività ipofisaria al fine di sopprimere il picco di LH endogeno e tenere sotto controllo i livelli basali di LH si somministra solitamente un agonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (agonista del GnRH, gonadotrophin releasing hormone) o un antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (antagonista del GnRH).

Secondo un protocollo utilizzato comunemente la somministrazione di Meriofert comincia circa due settimane dopo l'inizio del trattamento con l'agonista; si prosegue quindi con entrambi i trattamenti fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio, dopo due settimane di riduzione dell'attività ipofisaria con l'agonista si somministrano 150-225 UI di Meriofert per i primi 5-7 giorni. Quindi si modifica il dosaggio in base alla risposta ovarica della paziente.

Un protocollo alternativo per l'iperstimolazione ovarica controllata prevede la somministrazione giornaliera di 150-225 UI di Meriofert iniziando il 2° o il 3° giorno del ciclo. Il trattamento prosegue fino a raggiungere uno sviluppo follicolare sufficiente (valutato attraverso il monitoraggio delle concentrazioni degli estrogeni nel siero e/o il controllo ecografico), modificando la dose in base alla risposta della paziente (di solito non oltre le 450 UI al giorno). Mediamente, lo sviluppo adeguato del follicolo viene raggiunto attorno al decimo giorno di trattamento (tra 5 e 20 giorni).

Una volta ottenuta la risposta ottimale, per indurre la maturazione finale del follicolo si somministra una singola iniezione di 5.000-10.000 UI di hCG 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Meriofert.

Il recupero degli ovociti avviene 34-35 ore più tardi.

Popolazione pediatrica

Non è previsto l'uso del medicinale in pediatria.

Modo di somministrazione

Meriofert può essere somministrato per via sottocutanea e intramuscolare.

La ricostituzione della polvere deve avvenire subito prima dell'uso, con il solvente fornito.

Per evitare il dolore durante l'iniezione e ridurre al minimo la fuoriuscita dalla sede di iniezione, la somministrazione sottocutanea di Meriofert deve avvenire lentamente. Per prevenire la lipoatrofia si deve alternare la sede di iniezione sottocutanea. L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

La paziente può autosomministrarsi le iniezioni sottocutanee, purché segua rigorosamente le istruzioni e le raccomandazioni del medico.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla menotropina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ingrossamento ovarico o cisti non correlate alla sindrome dell'ovaio policistico
- Sanguinamento ginecologico da causa non nota
- Carcinoma ovarico, uterino o mammario
- Tumori dell'ipotalamo o dell'ipofisi

Meriofert è controindicato ove non sia possibile ottenere una risposta efficace, per esempio:

- Insufficienza ovarica primitiva
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- Fibromi uterini incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni anafilattiche possono verificarsi soprattutto nelle pazienti con ipersensibilità nota alle gonadotropine. La prima iniezione di Meriofert deve essere eseguita sempre sotto la diretta supervisione di un medico e in un contesto dotato di strutture per la rianimazione cardiopolmonare.

La prima iniezione di Meriofert deve essere eseguita sotto la diretta supervisione di un medico.

Solo le pazienti motivate, addestrate e ben informate possono autoiniettarsi Meriofert. Prima delle autoiniezioni si deve illustrare alla paziente come eseguire un'iniezione sottocutanea, mostrando dove è possibile effettuare l'iniezione e come preparare la soluzione da iniettare.

Prima di iniziare il trattamento si deve esaminare correttamente l'infertilità della coppia e si devono valutare le eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare, le pazienti devono essere controllate per verificare la presenza di ipotiroidismo, insufficienza adrenocorticale, iperprolattinemia e tumori ipofisari o ipotalamici per le quali sono previsti trattamenti appropriati e specifici.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome)

Prima del trattamento si devono eseguire una valutazione ecografica dello sviluppo follicolare e la determinazione dei livelli di estradiolo; gli stessi parametri devono essere

tenuti sotto controllo a intervalli regolari durante il trattamento. Ciò riveste una particolare importanza all'inizio della stimolazione (vedere sotto).

Oltre allo sviluppo di un numero elevato di follicoli, può accadere che i livelli di estradiolo aumentino molto rapidamente, per esempio se i livelli di estradiolo in 24 ore diventano più del doppio per due o tre giorni consecutivi, con il rischio di raggiungere valori eccessivamente alti. La diagnosi di iperstimolazione ovarica può essere confermata ecograficamente. Qualora si verifichi questa iperstimolazione ovarica indesiderata (che cioè non rientra nell'iperstimolazione ovarica controllata dei programmi di riproduzione medicalmente assistita), si deve interrompere la somministrazione di Meriofert. In tal caso si deve evitare la gravidanza rinunciando a somministrare l'hCG che, oltre all'ovulazione multipla, potrebbe indurre la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). I sintomi e i segni clinici della sindrome da iperstimolazione ovarica lieve sono dolore addominale, nausea, diarrea e ingrossamento da lieve a moderato delle ovaie e cisti ovariche. In rari casi si verifica una sindrome da iperstimolazione ovarica grave, che può essere potenzialmente fatale ed è caratterizzata da grandi cisti ovariche (soggette a rottura), ascite, spesso idrotorace e aumento ponderale. In rare occasioni, può verificarsi tromboembolia venosa o arteriosa in associazione alla OHSS (vedere paragrafo 4.8).

Gravidanze multiple

Nelle pazienti che si sottopongono a procedure con ART il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni impiantati. L'incidenza di gravidanze e parti multipli è più elevata tra le pazienti sottoposte a trattamento per l'induzione dell'ovulazione rispetto al concepimento naturale. La maggior parte dei concepimenti multipli è gemellare. Per ridurre al minimo il rischio di gravidanza multipla, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Interruzione di gravidanza

L'incidenza di aborti spontanei è più elevata nelle pazienti trattate con FSH rispetto alla popolazione generale, ma è simile all'incidenza che si riscontra nelle donne con altri disturbi della fertilità.

Gravidanza ectopica

Le donne che si sottopongono a pratiche di riproduzione assistita, e soprattutto alla FIV, presentano spesso anomalie tubariche, per cui sussiste un maggior rischio di gravidanze ectopiche. È quindi importante confermare ecograficamente la natura intrauterina della gravidanza.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie ovariche e a carico di altri organi del sistema riproduttivo, benigne e maligne, in donne che si sono sottoposte a più regimi farmacologici per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine aumenti il rischio di base di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza delle malformazioni congenite dopo ART può essere leggermente più elevata rispetto ai concepimenti spontanei. Si ritiene che questo sia dovuto alle differenze nelle caratteristiche genitoriali (es. età della madre, caratteristiche dello sperma) e a gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Le donne con fattori di rischio generalmente riconosciuti per gli eventi tromboembolici, come anamnesi personale o familiare, obesità grave (indice di massa corporea > 30 kg/m²) o trombofilia, possono correre un maggior rischio di eventi tromboembolici venosi o arteriosi durante o dopo il trattamento con gonadotropine. In queste donne i benefici della somministrazione delle gonadotropine devono essere valutati rispetto ai rischi (vedere paragrafo 4.8).

Informazioni aggiuntive

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio nella soluzione ricostituita, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione tra farmaci nei soggetti umani per Meriofert. Pur in assenza di esperienze cliniche, è prevedibile che l'uso concomitante di 75-150 UI di Meriofert e clomifene citrato possa aumentare la risposta follicolare. Quando si utilizza un agonista del GnRH per la desensibilizzazione ipofisaria, per ottenere la risposta follicolare può essere necessario un dosaggio più elevato di 75-150 UI di Meriofert.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Meriofert non deve essere usato durante la gravidanza.

Nessun rischio teratogeno è stato segnalato in seguito a stimolazione ovarica controllata con l'uso clinico di gonadotropine urinarie. A oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni.

Allattamento

Meriofert non deve essere usato durante l'allattamento.

Durante l'allattamento la secrezione di prolattina può implicare una scarsa risposta alla stimolazione ovarica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È improbabile che Meriofert abbia un'influenza sulle prestazioni della paziente nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La più importante reazione avversa verificatasi negli studi clinici con Meriofert è l'iperstimolazione ovarica (OHSS) (correlata alla dose), di solito lieve, con modesto ingrossamento ovarico, fastidio o dolore addominale. In un solo caso la OHSS è stata seria.

Le reazioni avverse più frequenti con Meriofert sono state cefalea e distensione dell'addome, oltre a nausea, affaticamento, capogiro e dolore in sede di iniezione.

La tabella seguente mostra le principali reazioni avverse da farmaci (>1%) nelle donne trattate con Meriofert negli studi clinici, in base alla Classificazione Sistemica Organica (SOC) e alla frequenza. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine decrescente di serietà.

All'interno di ogni SOC, le reazioni avverse sono elencate in ordine di frequenza, iniziando dalle reazioni più frequenti, secondo la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, \leq 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione Sistemica Organica (SOC) *	Frequenza	Reazione avversa da farmaco
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Comune	Cefalea Capogiro
Patologie gastrointestinali	Molto comune Comune	Distensione dell'addome Fastidio addominale, dolore addominale, nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore dorsale, sensazione di pesantezza
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Sindrome da iperstimolazione ovarica, dolore pelvico, dolorabilità mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, affaticamento, malessere, sete
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore

*Per descrivere una determinata reazione si riporta il termine MedDRA più appropriato; non sono riportati i sinonimi o le condizioni correlate, che tuttavia devono essere presi in considerazione.

Negli studi pubblicati, nelle pazienti trattate con gonadotropine menopausali sono state osservate le seguenti reazioni avverse.

*Iperstimolazione ovarica di grave intensità (OHSS) con notevole ingrossamento ovarico e formazione di cisti, dolore addominale acuto, ascite, versamento della pleura, ipovolemia, shock e disturbi tromboembolici. (Vedere anche paragrafo 4.4)

*Torsione ovarica, di solito associata a casi gravi di OHSS

*Sono stati segnalate rottura di cisti ovariche con emorragia intraperitoneale, rottura di cisti con esito fatale.

*Sono state riportate reazioni allergiche anche con sintomi generalizzati, dopo trattamento con prodotti a base di gonadotropine. (Vedere anche paragrafo 4.4)

Le reazioni locali in sede di iniezione come dolore, arrossamento, contusione, gonfiore e/o irritazione sono eventi avversi previsti dopo somministrazione di gonadotropine.-

In tali casi si prevede una frequenza maggiore con la somministrazione intramuscolare rispetto a quella sottocutanea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sulla tossicità acuta della menotropina nei soggetti umani, ma gli studi sugli animali hanno dimostrato che la tossicità acuta delle preparazioni a base di gonadotropine urinarie è molto bassa. Un dosaggio troppo elevato di menotropina può comportare l'iperstimolazione delle ovaie (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: gonadotropine

Codice ATC: G03GA02

Il principio attivo contenuto in Meriofert è gonadotropina menopausale umana altamente purificata.

L'attività FSH in Meriofert è ottenuta da urine di donne in post-menopausa; l'attività LH è ottenuta da urine di donne in post-menopausa e da urine di donne gravide. La preparazione è standardizzata in modo da avere un rapporto di attività FSH/LH pari a circa 1.

Nelle ovaie, la componente FSH della HMG induce un aumento del numero di follicoli in accrescimento e ne stimola lo sviluppo. L'FSH fa aumentare la produzione di estradiolo nelle

cellule della granulosa aromatizzando gli androgeni originati nelle cellule della teca sotto l'influsso della componente LH.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'efficacia biologica della menotropina dipende principalmente dal contenuto di FSH. La farmacocinetica della menotropina dopo somministrazione intramuscolare o sottocutanea mostra un'ampia variabilità inter-individuale. Sulla base dei dati raccolti negli studi eseguiti con la menotropina, dopo una singola iniezione da 300 UI il massimo livello sierico di FSH si raggiunge approssimativamente 19 ore dopo l'iniezione intramuscolare (IM) e 22 ore dopo l'iniezione sottocutanea (SC). Le concentrazioni di picco dell'FSH hanno raggiunto $6,5 \pm 2,1$ UI/l con un'AUC_{0-t} di $438,0 \pm 124,0$ UIxh/l dopo la somministrazione IM. Dopo la somministrazione SC, la C_{max} ha raggiunto $7,5 \pm 2,8$ UI/l con un'AUC_{0-t} di $485,0 \pm 93,5$ UIxh/l.

L'AUC e i livelli di C_{max} per l'LH sono risultati significativamente più bassi nel gruppo SC rispetto al gruppo IM. Questo risultato può dipendere dai livelli molto bassi rilevati (vicini o al di sotto dei limiti di rilevabilità) in entrambi i gruppi e da un'ampia variabilità intra- e inter-individuale.

Successivamente, il livello sierico si riduce con un'emivita di circa 45 ore dopo somministrazione intramuscolare e di circa 40 dopo somministrazione sottocutanea.

In seguito alla somministrazione, l'escrezione della menotropina è prevalentemente renale.

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con funzionalità renale o epatica ridotta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi pre clinici con Meriofert.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: lattosio monoidrato

Solvente: cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Si raccomanda l'utilizzo immediato dopo la ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Tenere il flaconcino e la siringa preriempita con il solvente nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 kit contiene: Polvere in un flaconcino di vetro di tipo I, chiuso da un tappo di gomma tenuto in sede da una capsula rimovibile (alluminio e plastica colorata: verde chiaro per 75 UI, verde scuro per 150 UI) + 1 ml di solvente in una siringa preriempita di vetro di tipo I, dotata di un cappuccio in isoprene e bromobutile e di uno stantuffo in clorobutile e silicone + 1 ago per la ricostituzione e l'iniezione intramuscolare e 1 ago per l'iniezione sottocutanea. Questi 4 elementi sono confezionati in un blister (PVC); confezioni da 1, 5 e 10 kit. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere preparata appena prima dell'iniezione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso. La ricostituzione del medicinale deve avvenire in condizioni di asepsi.

Meriofert deve essere ricostituito esclusivamente con il solvente fornito nella confezione.

Prima di ricostituire la soluzione, preparare un'area pulita dedicata e lavarsi le mani.

Disporre sulla superficie pulita tutto quanto segue:

- due batuffoli di cotone idrofilo imbevuti d'alcol (non forniti)
- un flaconcino contenente la polvere di Meriofert
- una siringa preriempita con il solvente
- un ago per la preparazione dell'iniezione e per l'iniezione intramuscolare
- un ago sottile per l'iniezione sottocutanea

Ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile.

Preparare la soluzione iniettabile:

Rimuovere il cappuccio dalla siringa preriempita, inserire sulla siringa l'ago per la ricostituzione (ago lungo).

1. Rimuovere la capsula in alluminio dal flaconcino contenente la polvere di Meriofert e disinfettare l'area in gomma del tappo con un batuffolo di cotone idrofilo imbevuto d'alcol
2. Con la siringa iniettare lentamente il solvente nel flaconcino della polvere, attraverso il tappo di gomma.
3. Far ruotare delicatamente il flaconcino tra le mani fino alla completa dissoluzione della polvere, facendo attenzione a evitare che si formi della schiuma.
4. Una volta dissolta la polvere (il che di solito avviene immediatamente), aspirare lentamente la soluzione nella siringa.

Se si esegue la ricostituzione di più flaconcini di Meriofert, ritrarre nella siringa il contenuto ricostituito del primo flaconcino e iniettarlo lentamente in un secondo flaconcino dopo avere ripetuto i passaggi da 1 a 4.

Se si utilizzano più flaconcini di polvere, la quantità di menotropina contenuta in 1 ml di soluzione ricostituita sarà:

Agenzia Italiana del Farmaco

Meriofert 75 UI di polvere e solvente per soluzione iniettabile	
Numero di flaconcini utilizzati	Quantità totale di menotropina in 1 ml di soluzione
1	75 UI
2	150 UI
3	225 UI
4	300 UI
5	375 UI
6	450 UI

Meriofert 150 UI di polvere e solvente per soluzione iniettabile	
Numero di flaconcini utilizzati	Quantità totale di menotropina in 1 ml di soluzione
1	150 UI
2	300 UI
3	450 UI

La soluzione deve essere limpida e incolore.

Smaltimento di tutti gli elementi utilizzati:

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (una volta terminata l'iniezione, gli aghi e le siringhe vuote devono essere tutti smaltiti in un contenitore adatto).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC. n. 043275015 -"75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e intramuscolare" 1 flaconcino di polvere in vetro + 1 siringa preriempita di solvente + 2 aghi

AIC. n. 043275027 -" 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e intramuscolare" 5 flaconcini di polvere in vetro + 5 siringhe preriempite di solvente + 10 aghi

AIC. n. 043275039 -"75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e intramuscolare" 10 flaconcini di polvere in vetro + 10 siringhe preriempite di solvente + 20 aghi

AIC. n. 043275041 -"150 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e intramuscolare" 1 flaconcino di polvere in vetro + 1 siringa preriempita di solvente + 2 aghi

AIC. n. 043275054 -"150 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e intramuscolare" 5 flaconcini di polvere in vetro + 5 siringhe preriempite di solvente + 10 aghi

AIC. n. 043275066 -"150 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e intramuscolare" 10 flaconcini di polvere in vetro + 10 siringhe preriempite di solvente + 20 aghi

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 maggio 2015

Data del rinnovo più recente: 15 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MERIOFERT 900 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino multidose contiene polvere liofilizzata con 900 UI di attività dell'ormone follicolo stimolante (FSH) umano e 900 UI di attività dell'ormone luteinizzante (LH) umano. La gonadotropina umana menopausale (HMG) è estratta dalle urine delle donne in post-menopausa. La gonadotropina corionica umana (hCG, human Chorionic Gonadotrophin), estratta dalle urine delle donne in stato di gravidanza, viene aggiunta per contribuire all'attività totale di LH.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere in flaconcino: polvere liofilizzata bianca o biancastra
Solvente in siringa pre-riempita: soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Induzione dell'ovulazione: per l'induzione dell'ovulazione in donne con amenorrea o con anovulazione che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.

Iperstimolazione ovarica controllata (COH, controlled ovarian hyperstimulation) nell'ambito della tecnologia per la riproduzione assistita (ART, assisted reproduction technology): induzione dello sviluppo follicolare multiplo in donne che si sottopongono a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (FIV).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con MERIOFERT deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei problemi di infertilità.

Esistono ampie variazioni inter- e intra-individuali nel modo in cui le ovaie rispondono alle gonadotropine esogene. Ciò rende impossibile definire uno schema posologico uniforme. Il dosaggio deve quindi essere modificato a livello individuale in base alla risposta ovarica, sotto controllo ecografico ed eventualmente eseguendo il monitoraggio dei livelli di estradiolo.

Donne con anovulazione:

L'obiettivo del trattamento con MERIOFERT è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG) verrà rilasciato l'ovulo.

MERIOFERT può essere somministrato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con ciclo mestruale, il trattamento deve iniziare nei primi 7 giorni del ciclo.

Un regime utilizzato comunemente inizia con 75-150 UI di FSH al giorno, con incrementi, se necessario, di 37,5 UI (fino a 75 UI), preferibilmente a intervalli di 7 o 14 giorni, per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

In genere i dosaggi massimi giornalieri dell'HMG MERIOFERT non devono superare le 225 UI.

Il trattamento deve essere modificato in base alla risposta della singola paziente, valutata misurando la dimensione del follicolo tramite l'esame ecografico e/o i livelli degli estrogeni.

Si mantiene quindi la dose giornaliera fino al raggiungimento delle condizioni preovulatorie. Di solito per raggiungere tale stato sono sufficienti tra 7 e 14 giorni di trattamento.

Si interrompe quindi la somministrazione di MERIOFERT ed è possibile indurre l'ovulazione somministrando la gonadotropina corionica umana (hCG).

Se il numero dei follicoli che rispondono è troppo elevato o se i livelli di estradiolo aumentano troppo rapidamente, cioè se i livelli di estradiolo diventano più del doppio in 24 ore per due o tre giorni consecutivi, si deve ridurre la dose giornaliera. Dal momento che i follicoli di oltre 14 mm possono dare luogo a una gravidanza, la presenza di follicoli multipli di dimensione superiore a 14 mm comporta il rischio di gravidanze multiple. In quel caso si deve rinunciare a somministrare l'hCG evitando la gravidanza per prevenire le gestazioni multiple. Fino alla comparsa del successivo flusso mestruale la paziente deve utilizzare un contraccettivo di barriera o astenersi dai rapporti sessuali (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo di trattamento successivo, il trattamento deve ricominciare con un dosaggio inferiore a quello del ciclo precedente.

Se dopo 4 settimane di trattamento la paziente non risponde adeguatamente, si deve abbandonare il ciclo e sottoporla a un nuovo trattamento iniziando con un dosaggio più elevato di quello del ciclo precedente.

Una volta ottenuta la risposta ideale, si somministra una singola iniezione di 5.000-10.000 UI di hCG 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di MERIOFERT.

Si raccomanda alla paziente di avere un rapporto sessuale il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

In alternativa si può effettuare l'inseminazione intrauterina.

Donne che si sottopongono alla stimolazione ovarica per l'induzione dello sviluppo follicolare multiplo nell'ambito della tecnologia di riproduzione assistita

Attualmente per ottenere la riduzione dell'attività ipofisaria al fine di sopprimere il picco di LH endogeno e tenere sotto controllo i livelli basali di LH si somministra solitamente un agonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (agonista del GnRH, gonadotrophin releasing hormone) o un antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (antagonista del GnRH).

Secondo un protocollo utilizzato comunemente la somministrazione di MERIOFERT comincia circa due settimane dopo l'inizio del trattamento con l'agonista; si prosegue quindi con entrambi i trattamenti fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio, dopo due settimane di riduzione dell'attività ipofisaria con l'agonista si somministrano 150-225 UI di MERIOFERT per i primi 5-7 giorni. Quindi si modifica il dosaggio in base alla risposta ovarica della paziente.

Un protocollo alternativo per l'iperstimolazione ovarica controllata prevede la somministrazione giornaliera di 150-225 UI di MERIOFERT iniziando il 2° o il 3° giorno del ciclo. Il trattamento prosegue fino a raggiungere uno sviluppo follicolare sufficiente (valutato attraverso il monitoraggio delle concentrazioni degli estrogeni nel siero e/o il controllo ecografico), modificando la dose in base alla risposta della paziente (di solito non oltre le 450 UI al giorno). Mediamente, lo sviluppo adeguato del follicolo viene raggiunto attorno al decimo giorno di trattamento (tra 5 e 20 giorni).

Una volta ottenuta la risposta ottimale, per indurre la maturazione finale del follicolo si somministra una singola iniezione di 5.000-10.000 UI di hCG 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di MERIOFERT.

Il recupero degli ovociti avviene 34-35 ore più tardi.

Popolazione pediatrica

Non è previsto l'uso del medicinale nei bambini.

Modo di somministrazione

MERIOFERT deve essere somministrato per via sottocutanea.

Per evitare il dolore durante l'iniezione e ridurre al minimo la fuoriuscita dalla sede di iniezione, la somministrazione sottocutanea di MERIOFERT deve avvenire lentamente. Per prevenire la lipoatrofia si deve alternare la sede di iniezione sottocutanea.

Poiché il flaconcino contiene medicinale per diversi giorni di trattamento, vengono fornite 12 siringhe per la somministrazione graduate in unità FSH/LH UI per il prelievo della dose corretta di MERIOFERT in (unità) UI. MERIOFERT può essere indicato per la autosomministrazione da parte della paziente. Le pazienti devono essere istruite sulle tecniche corrette di ricostituzione/iniezione prima dell'uso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e somministrazione vedere il paragrafo 6.6 e le istruzioni per l'uso accluse nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla menotropina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ingrossamento ovarico o cisti non correlate alla sindrome dell'ovaio policistico
- Sanguinamento ginecologico da causa non nota
- Carcinoma ovarico, uterino o mammario
- Tumori dell'ipotalamo o dell'ipofisi

MERIOFERT è controindicato ove non sia possibile ottenere una risposta efficace, per esempio:

- Insufficienza ovarica primitiva
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- Fibromi uterini incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni anafilattiche possono verificarsi soprattutto nelle pazienti con ipersensibilità nota alle gonadotropine. La prima iniezione di MERIOFERT deve essere eseguita sempre sotto la diretta supervisione di un medico e in un contesto dotato di strutture per la rianimazione cardiopolmonare.

La prima iniezione di MERIOFERT deve essere eseguita sotto la diretta supervisione di un medico.

Solo le pazienti motivate, addestrate e ben informate possono autoiniettarsi MERIOFERT. Prima delle autoiniezioni si deve illustrare alla paziente come eseguire un'iniezione sottocutanea, mostrando dove è possibile effettuare l'iniezione e come preparare la soluzione da iniettare.

Prima di iniziare il trattamento si deve esaminare correttamente l'infertilità della coppia e si devono valutare le sopra menzionate controindicazioni per la gravidanza. In aggiunta, le pazienti devono essere controllate per verificare la presenza di ipotiroidismo, insufficienza adrenocorticale, iperprolattinemia e tumori ipofisari o ipotalamici per le quali sono previsti trattamenti appropriati e specifici.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome)

Prima del trattamento si devono eseguire una valutazione ecografica dello sviluppo follicolare e la determinazione dei livelli di estradiolo; gli stessi parametri devono essere tenuti sotto controllo a intervalli regolari durante il trattamento. Ciò riveste una particolare importanza all'inizio della stimolazione (vedere sotto).

Oltre allo sviluppo di un numero elevato di follicoli, può accadere che i livelli di estradiolo aumentino molto rapidamente, per esempio se i livelli di estradiolo in 24 ore diventano più del doppio per due o tre giorni consecutivi, con il rischio di raggiungere valori eccessivamente alti. La diagnosi di iperstimolazione ovarica può essere confermata

ecograficamente. Qualora si verifichi questa iperstimolazione ovarica indesiderata (che cioè non rientra nell'iperstimolazione ovarica controllata dei programmi di riproduzione medicalmente assistita), si deve interrompere la somministrazione di MERIOFERT. In tal caso si deve evitare la gravidanza rinunciando a somministrare l'hCG che, oltre all'ovulazione multipla, potrebbe indurre la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). I sintomi e i segni clinici della sindrome da iperstimolazione ovarica lieve sono dolore addominale, nausea, diarrea e ingrossamento da lieve a moderato delle ovaie e cisti ovariche. In rari casi si verifica una sindrome da iperstimolazione ovarica grave, che può essere potenzialmente fatale ed è caratterizzata da grandi cisti ovariche (soggette a rottura), ascite, spesso idrotorace e aumento ponderale. In rare occasioni, può verificarsi tromboembolia venosa o arteriosa in associazione alla OHSS (vedere paragrafo 4.8).

Gravidanze multiple

Nelle pazienti che si sottopongono a procedure con ART il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni impiantati. L'incidenza di gravidanze e parti multipli è più elevata tra le pazienti sottoposte a trattamento per l'induzione dell'ovulazione rispetto al concepimento naturale. La maggior parte dei concepimenti multipli è gemellare. Per ridurre al minimo il rischio di gravidanza multipla, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica (vedere paragrafo 4.2).

Interruzione di gravidanza

L'incidenza di aborti spontanei è più elevata nelle pazienti trattate con FSH rispetto alla popolazione generale, ma è simile all'incidenza che si riscontra nelle donne con altri disturbi della fertilità.

Gravidanza ectopica

Le donne che si sottopongono a pratiche di riproduzione assistita, e soprattutto alla FIV, presentano spesso anomalie tubariche, per cui sussiste un maggior rischio di gravidanze ectopiche. È quindi importante confermare ecograficamente la natura intrauterina, e non ectopica, della gravidanza.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie ovariche e a carico di altri organi del sistema riproduttivo, benigne e maligne, in donne che si sono sottoposte a più regimi farmacologici per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine aumenti il rischio di base di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza delle malformazioni congenite dopo ART può essere leggermente più elevata rispetto ai concepimenti spontanei. Si ritiene che questo sia dovuto alle differenze nelle caratteristiche genitoriali (es. età della madre, caratteristiche dello sperma) e a gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Le donne con fattori di rischio generalmente riconosciuti per gli eventi tromboembolici, come anamnesi personale o familiare, obesità grave (indice di massa corporea $> 30 \text{ kg/m}^2$) o

trombofilia, possono correre un maggior rischio di eventi tromboembolici venosi o arteriosi durante o dopo il trattamento con gonadotropine. In queste donne i benefici della somministrazione delle gonadotropine devono essere valutati rispetto ai rischi (vedere paragrafo 4.8).

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità di questo medicinale biologico, bisogna trascrivere con accuratezza il nome e il lotto del prodotto somministrato.

MERIOFERT è una sostanza con attività biologica, in grado di provocare reazioni avverse da lievi a serie (vedere paragrafo 4.8) e deve essere utilizzato solo da medici esperti nel trattamento dell'infertilità.

Informazioni aggiuntive

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio nella soluzione ricostituita, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione tra farmaci nei soggetti umani per MERIOFERT. Pur in assenza di esperienze cliniche, è prevedibile che l'uso concomitante di 900 UI di MERIOFERT e clomifene citrato possa aumentare la risposta follicolare. Quando si utilizza un agonista del GnRH per la desensibilizzazione ipofisaria, per ottenere la risposta follicolare può essere necessario un dosaggio più elevato di MERIOFERT 900 UI.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

MERIOFERT non deve essere usato durante la gravidanza.

Nessun rischio teratogeno è stato segnalato in seguito a stimolazione ovarica controllata con l'uso clinico di gonadotropine urinarie. A oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni.

Allattamento

MERIOFERT non deve essere usato durante l'allattamento.

Durante l'allattamento la secrezione di prolattina può implicare una scarsa risposta alla stimolazione ovarica.

Fertilità

MERIOFERT è indicato per l'uso in caso di infertilità (vedere paragrafo 4.1)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È improbabile che MERIOFERT abbia un'influenza sulle prestazioni della paziente nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La più importante (non seria) reazione avversa verificatasi negli studi clinici con MERIOFERT è l'iperstimolazione ovarica (OHSS) (correlata alla dose), di solito lieve, con modesto ingrossamento ovarico, fastidio o dolore addominale. Due casi di OHSS sono stati seri.

Le reazioni avverse più frequenti con MERIOFERT sono state cefalea e distensione dell'addome, oltre a nausea, affaticamento, capogiro e dolore in sede di iniezione.

La tabella seguente mostra le principali reazioni avverse da farmaci (>1%) nelle donne trattate con MERIOFERT negli studi clinici, in base alla Classificazione Sistemica Organica (SOC) e alla frequenza. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine decrescente di serietà.

All'interno di ogni SOC, le reazioni avverse sono elencate in ordine di frequenza, iniziando dalle reazioni più frequenti, secondo la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, \leq 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione Sistemica Organica (SOC) *	Frequenza	Reazione avversa da farmaco
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Comune	Cefalea Capogiro
Patologie gastrointestinali	Molto comune Comune	Distensione dell'addome Fastidio addominale, dolore addominale, nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore dorsale, sensazione di pesantezza
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Sindrome da iperstimolazione ovarica, dolore pelvico, dolorabilità mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, affaticamento, malessere, sete

Patologie vascolari	Comune Raro	Vampate di calore Eventi tromboembolici
---------------------	----------------	--

*Per descrivere una determinata reazione si riporta il termine MedDRA più appropriato; non sono riportati i sinonimi o le condizioni correlate, che tuttavia devono essere presi in considerazione.

Negli studi pubblicati, nelle pazienti trattate con gonadotropine menopausali sono state osservate le seguenti reazioni avverse.

*Iperstimolazione ovarica di intensità da moderata a grave (OHSS) con notevole ingrossamento ovarico e/o formazione di cisti, dolore addominale acuto, ascite (non comune) e complicanze come versamento della pleura, ipovolemia, torsione ovarica e disturbi tromboembolici (rari). (Vedere anche paragrafo 4.4). In due studi clinici comprendenti 231 pazienti trattate con MERIOFERT, sono stato riportati due casi gravi di OHSS (0,9%).

*Sono state riportate reazioni allergiche anche con sintomi generalizzati, dopo trattamento con prodotti a base di gonadotropine. (Vedere anche paragrafo 4.4)

Le reazioni locali in sede di iniezione come dolore, arrossamento, contusione, gonfiore e/o irritazione sono eventi avversi previsti dopo somministrazione di gonadotropine.-

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sulla tossicità acuta della menotropina nei soggetti umani, ma gli studi sugli animali hanno dimostrato che la tossicità acuta delle preparazioni a base di gonadotropine urinarie è molto bassa. Un dosaggio troppo elevato di menotropina può comportare l'iperstimolazione delle ovaie (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: gonadotropine
Codice ATC: G03GA02

Il principio attivo contenuto in MERIOFERT è gonadotropina menopausale umana altamente purificata.

L'attività FSH in MERIOFERT è ottenuta da urine di donne in post-menopausa; l'attività LH è ottenuta da urine di donne in post-menopausa e da urine di donne gravide. La preparazione è standardizzata in modo da avere un rapporto di attività FSH/LH pari a circa 1.

Nelle ovaie, la componente FSH della HMG induce un aumento del numero di follicoli in accrescimento e ne stimola lo sviluppo. L'FSH fa aumentare la produzione di estradiolo nelle cellule della granulosa aromatizzando gli androgeni originati nelle cellule della teca sotto l'influsso della componente LH.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'efficacia biologica della menotropina dipende principalmente dal contenuto di FSH. La farmacocinetica della menotropina dopo somministrazione sottocutanea mostra un'ampia variabilità inter-individuale.

Sulla base dei dati raccolti negli studi eseguiti con la menotropina, dopo una singola iniezione sottocutanea da 300 UI il massimo livello sierico di FSH si raggiunge approssimativamente dopo 22 ore. Il picco di concentrazione di FSH (C_{max}) è $7,5 \pm 2,8$ UI/l con un'AUC_{0-t} di $485,0 \pm 93,5$ UIxh/l.

Successivamente, il livello sierico si riduce, con un'emivita di circa 40 ore.

I livelli di LH rilevati sono risultati molto bassi (vicini o al di sotto dei limiti di rilevabilità) con un'ampia variabilità intra- e inter-individuale.

In seguito alla somministrazione, l'escrezione della menotropina è prevalentemente renale.

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con funzionalità renale o epatica ridotta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi pre-clinici con MERIOFERT .

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: lattosio monoidrato, polisorbato 20, sodio fostato bibasico diidrato, acido fosforico e sodio idrossido.

Solvente: metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione, la soluzione può essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore ai 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della ricostituzione: conservare a 2-8°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Non congelare prima o dopo la ricostituzione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 kit contiene:

- 1 flaconcino (vetro di tipo I) di polvere, chiuso da un tappo di gomma tenuto in sede da una capsula rimovibile (alluminio e plastica colorata)
- 1 siringa preriempita (vetro di tipo I) di solvente, dotata di un cappuccio (isoprene e bromobutile) e di un pistone (clorobutile e silicone), confezionata in un blister in PVC con un ago per la ricostituzione
- 12 tamponi imbevuti di alcol
- 12 siringhe monouso con ago già inserito, graduate in unità FSH/LH, per somministrazione sottocutanea.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è per uso multiplo.

La polvere deve essere ricostituita immediatamente prima della prima iniezione usando tecniche asettiche. Per la ricostituzione deve essere usato unicamente il solvente fornito nella confezione.

Il tappo in gomma del flaconcino non deve essere forato più di 13 volte (1 per la ricostituzione, 12 per il prelievo della dose)

La soluzione ricostituita deve essere limpida, incolore e praticamente priva di particelle visibili.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida e incolore.

Ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile

Preparazione della soluzione iniettabile:

- Rimuovere il cappuccio dalla siringa preriempita contenente il solvente; inserire nella siringa l'ago per la ricostituzione con il cappuccio protettivo ancora presente.
- Rimuovere la capsula in plastica colorata dal flacone spingendola gentilmente verso l'alto con il pollice e disinfettare l'estremità superiore in gomma con un disinfettante appropriato e lasciare asciugare.
- Prendere la siringa, rimuovere il cappuccio di protezione dell'ago e spingere l'ago attraverso la gomma al centro dell'estremità superiore del flaconcino. Aggiungere il solvente, premendo con decisione verso il basso il pistone per iniettare sulla polvere tutta la soluzione.

- Ruotare delicatamente il flaconcino finché la soluzione sarà limpida. In genere la polvere si dissolve immediatamente. Controllare che la soluzione ricostituita sia limpida.
- Dopo la dissoluzione della polvere, prendere una delle siringhe monouso fornite con l'ago già inserito, rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago e inserire l'ago verticalmente nel centro della sommità del flaconcino. Capovolgere il flacone e prelevare la dose prescritta di MERIOFERT nella siringa per la somministrazione.

ATTENZIONE: poiché questo flaconcino contiene medicinale per diversi giorni di trattamento, assicurarsi di prelevare solo la dose di medicinale prescritta.

Leggere il foglio illustrativo (paragrafo 3) per le istruzioni dettagliate sull'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente in un contenitore appropriato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 043275 078 - "900 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile " 1 flaconcino di polvere in vetro + 1 siringa preriempita con ago di solvente con 12 siringhe monouso e 12 tamponi imbevuti di alcol "

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO