

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fostimon Set 75 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Fostimon Set 150 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 75 IU urofollitropin (follikkelstimulerende hormon FSH): 1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 75 IU, 150 IU, 225 IU, 300 IU, 375 IU eller 450 IU urofollitropin når henholdsvis 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 hetteglass rekonstitueres med 1 ml væske.

Ett hetteglass inneholder 150 IU urofollitropin (follikkelstimulerende hormon FSH): 1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 150 IU, 300 IU eller 450 IU urofollitropin når henholdsvis 1, 2 eller 3 hetteglass rekonstitueres med 1 ml væske.

Den spesifikke *in vivo*-aktiviteten er tilsvarende eller over 5000 IU FSH per mg protein.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Pulveret er hvitt til offwhite og væsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sterilitet hos kvinner:

- Anovulasjon (inkludert ovariesyndrom, PCOS) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Kontrollert ovarieelt hyperstimulering for å indusere utvikling av flere follikler ved assisterte befruktningsteknikker (ABT) som *in vitro* fertilisering (IVF), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) og zygotes intra-fallopian transfer (ZIFT).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Fostimon Set bør initieres under kontroll av en lege med erfaring i behandling av infertilitetsproblemer.

Det er store individuelle forskjeller i ovarierespons på eksogene gonadotropiner. Dette gjør det umulig å fastsette et ensartet doseringsskjema. Doseringen bør derfor tilpasses individuelt ut fra ovarierespons. Dette krever ultralyd og kan også omfatte måling av østradiolnivåer.

- Anovulasjon (inkludert PCOS):

Målet ved behandling med Fostimon Set er å utvikle én moden De Graaf-follikkel som egget kan løsne fra etter administrasjon av humant choriongonadotropin (hCG).

Fostimon Set kan gis ved daglig injeksjon. Hos menstruerende pasienter bør behandlingen starte i løpet av menstruasjonssyklusens 7 første dager.

Et vanlig brukt regime starter med 75 til 150 IU FSH per døgn og økes ved behov med 37,5 IU (inntil 75 IU), med fortrinnsvis 7 eller 14 dagers mellomrom, for å oppnå en ønsket respons som ikke er for kraftig.

Behandlingen bør tilpasses den enkelte pasients respons, vurdert ved måling av follikkelstørrelse ved ultralyd og/eller østrogennivåer.

Døgndosen opprettholdes til preovulatoriske forhold oppnås. Vanligvis er 7-14 dagers behandling tilstrekkelig for å oppnå denne tilstanden.

Deretter seponeres Fostimon Set, og ovulasjon kan induseres ved administrasjon av hCG.

Hvis antall responderende follikler er for høyt eller østradiolnivået øker for raskt, dvs. mer enn en daglig dobling for østradiol i to eller tre påfølgende dager, bør døgndosen reduseres. Da follikler over 14 mm kan medføre graviditet, medfører flere preovulatoriske follikler over 14 mm risiko for multipel graviditet. I så fall skal hCG holdes tilbake og graviditet unngås for å hindre multipel graviditet. Pasienten bør bruke en barrieremetode som prevensjon og avstå fra samleie til neste menstruasjonsblødning har startet (se pkt. 4.4). Behandlingen bør starte igjen i neste behandlingssyklus med lavere dose enn i forrige syklus.

Maksimal døgndose av FSH bør vanligvis ikke overskride 225 IU.

Hvis en pasient ikke får ønsket respons etter 4 ukers behandling, bør syklusen unngås og pasienten starte på nytt med høyere startdose enn i forrige syklus.

Når ideell respons er oppnådd gis én injeksjon på 5 000 IU til 10 000 IU hCG 24 til 48 timer etter siste injeksjon med Fostimon Set. Pasienten bør rådes til å ha samleie på dagen med hCG-injeksjon og påfølgende dag. Alternativt kan det foretas intrauterin inseminasjon.

- Kontrollert ovarieelt hyperstimulering ved ABT

Det er nå vanlig å gi en gonadotropinfrisettende hormonagonist (GnRH-agonist) for å oppnå hypofysenedregulering som undertrykker den endogene LH-toppen og kontrollerer basale LH-nivåer.

I et vanlig brukt regime starter administrasjon av Fostimon Set ca. to uker etter start av agonistbehandling, og begge behandlinger fortsetter til ønsket follikkelutvikling er oppnådd. For eksempel gis 150 til 225 IU FSH de første syv dagene etter to uker med hypofysenedregulering med agonist. Dosen tilpasses deretter pasientens ovarierespons.

Et alternativt regime for superovulasjon omfatter administrasjon av 150 til 225 IU FSH daglig fra 2. eller 3. syklusdag. Behandlingen fortsettes til det er oppnådd tilstrekkelig follikkelutvikling (vurdert ved måling av serumkonsentrasjoner av østrogen og/eller ultralyd) med dose tilpasset pasientens respons (vanligvis ikke mer enn 450 IU daglig). Vanligvis oppnås ønsket follikkelutvikling i gjennomsnitt rundt 10. behandlingsdag (5 til 20 dager).

Når optimal respons er oppnådd gis én injeksjon av 5 000 IU til 10 000 IU hCG 24 til 48 timer etter siste injeksjon med Fostimon Set, for å inducere full follikkelmodning. Oocythøsting foretas 34-35 timer senere.

Administrasjonsmåte

Fostimon Set er tiltenkt subkutan administrasjon.

Pulveret skal rekonstitueres rett før bruk med vedlagte væske.

For å unngå smertefulle injeksjoner og begrense lekkasje fra injeksjonsstedet bør Fostimon Set administreres langsomt subkutant. Det subkutane injeksjonsstedet bør varieres for å unngå lipatrofi. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Subkutane injeksjoner kan settes av pasienten selv, forutsatt at legens instruksjoner og anbefalinger følges nøye.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor FSH eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Ovarieforstørrelse eller cyster uavhengig av ovariesyndrom
- Gynekologiske blødninger av ukjent årsak
- Ovarie-, uterus- eller brystkarsinom
- Tumor i hypothalamus eller hypofyse.

Fostimon Set er kontraindisert når det ikke kan oppnås en effektiv respons, for eksempel ved:

- Primær ovariesvikt
- Misdannelser i kjønnsorganer som er uforenlige med graviditet
- Fibroide tumorer i uterus som er uforenlige med graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun motiverte, opplærte og godt informerte pasienter bør sette injeksjoner med Fostimon Set. Før pasienten skal sette injeksjoner må vedkommende vises hvordan en subkutan injeksjon skal settes og hvordan oppløsningen som skal injiseres tilberedes. Den første injeksjonen med Fostimon Set bør settes under direkte medisinsk overvåking.

Anafylaktiske reaksjoner kan forekomme, spesielt hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor gonadotropiner. Hos disse pasientene bør første injeksjon med Fostimon Set settes av lege med tilgjengelige fasiliteter for hjertelungeredning.

Før behandlingsstart skal parets infertilitet utredes og antatte kontraindikasjoner for graviditet vurderes. Spesielt bør pasienter utredes for hypotyreose, binyrebarksvikt, hyperprolaktinemi og tumorer i hypofyse eller hypothalamus, som det kan gis egnet og spesifikk behandling for.

Multipel graviditet

Hos pasienter som gjennomgår ABT-prosedyrer er faren for multipel graviditet hovedsakelig knyttet til antall innsatte embryo. Hos pasienter som gjennomgår en ovulasjonsstimulerende behandling er forekomsten av multipel graviditet og -fødsler økt sammenlignet med naturlig befruktning. De fleste multiple graviditetene er tvillinger. For å begrense faren for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarierespons.

Uønsket ovarie hyperstimulering

Ved behandling av kvinnelige pasienter bør ultralydundersøkelse av follikkelutvikling og bestemmelse av østradiolnivåer foretas før behandling og regelmessig under behandlingen. Utenom utvikling av et stort antall follikler, kan østradiolnivåer øke svært raskt, f.eks. mer enn en daglig dobling i to eller tre påfølgende dager, og eventuelt nå for høye verdier. Diagnosen ovarie hyperstimulering kan bekreftes ved ultralydundersøkelse. Hvis slik uønsket ovarie hyperstimulering oppstår (dvs. ikke som del av en kontrollert ovarie hyperstimulering ved medisinsk assistert befruktning), bør Fostimon Set seponeres. I så fall bør graviditet unngås og hCG må holdes tilbake da det i tillegg til mange ovulasjoner kan indusere ovarie hyperstimuleringssyndrom (OHSS). Kliniske symptomer og tegn på lett ovarie hyperstimuleringssyndrom er magesmerter, kvalme, diaré og lett til moderat ovarieforstørrelse og ovariecyster. I sjeldne tilfeller oppstår alvorlig ovarie hyperstimuleringssyndrom, som kan være livstruende. Dette kjennetegnes ved store ovariecyster (som lett sprekker), ascites, ofte hydrothorax og

vektøkning. I sjeldne tilfeller kan venøs eller arteriell tromboembolisme oppstå i forbindelse med OHSS (se pkt. 4.8).

Mislykket graviditet

Forekomsten av spontanaborter er høyere hos pasienter behandlet med FSH enn hos befolkningen generelt, men den er sammenlignbar med forekomsten hos kvinner med andre fertilitetsforstyrrelser.

Ektopisk graviditet

Da infertile kvinner som gjennomgår assistert befruktning, og spesielt IVF, ofte har tubeforstyrrelser kan forekomsten av ektopiske graviditeter være økt. Tidlig ultralydbekreftelse av at en graviditet er intrauterin er derfor viktig.

Svulster i kjønnsorganer

Det har vært rapporter om svulster i ovarier og andre kjønnsorganer, både godartede og ondartede, hos kvinner som har gjennomgått flere legemiddelbehandlinger for infertilitet. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker utgangsriskoen for slike svulster hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser etter ABT kan være litt høyere enn etter spontane befruktninger. Dette antas å skyldes forskjeller i foreldrenes egenskaper (f.eks. morens alder, sædegenskaper) og multipel graviditet.

Tromboemboliske hendelser

Kvinner med kjente risikofaktorer for tromboemboliske hendelser, som personlig anamnese eller familieanamnese, kraftig fedme (kroppsmasseindeks $> 30 \text{ kg/m}^2$) eller trombofili, kan ha økt risiko for venøse eller arterielle tromboemboliske hendelser under eller etter behandling med gonadotropiner. Hos disse kvinnene må nytten av gonadotropinadministrasjon veies mot risiko (se pkt. 4.8).

Infeksiøse sykdommer

Faren for overføring av infeksiøse agens kan ikke elimineres helt når legemidler fremstilt fra human urin administreres. Dette gjelder også hittil ukjente patogene agens. Denne risikoen reduseres imidlertid ved en ekstraksjons/renseprosess, som omfatter eliminering og/eller virusinaktiveringstrinn. Denne prosessen er validert med standardvirus, spesielt HIV, herpesvirus og papillomvirus. Det er ikke rapportert tilfeller av viruskontaminasjon ved administrasjon av gonadotropiner ekstrahert fra human urin.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier med Fostimon Set hos mennesker. Selv om klinisk erfaring ikke foreligger forventes det at samtidig bruk av Fostimon Set og klomifensitrat kan øke follikkelresponsen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Fostimon Set er ikke indisert ved graviditet og amming.

Det er ikke rapportert teratogen risiko etter kontrollert ovarielt stimulering ved klinisk bruk av gonadotropiner fra urin. Andre relevante epidemiologiske data er ikke tilgjengelige. Dyrestudier indikerer ingen teratogene effekter.

Amming

Under amming kan prolaktinutskillelse medføre dårlig respons på ovarielt stimulering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid lite sannsynlig at Fostimon Set har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert i kliniske studier med Fostimon Set er oppført i tabellen under etter organsystem og frekvens. De fleste er lette til moderate.

Innenfor hver organklassesystem er bivirkninger rangert etter frekvens, de vanligste bivirkningene først, etter følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $<1/1,000$), svært sjeldne ($<1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

For andre bivirkninger som kan være forbundet med bruk av gonadotropiner som FSH, se pkt. 4.4.

MedDRA organklassesystem	Frekvens	Bivirkning (foretrukket MedDRA-betegnelse)
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypertyreose
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Humørsvingninger
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Letargi Svimmelhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné Neseblødning
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Forstoppelse Oppblåsthet
	Mindre vanlige	Kvalme Abdominale smerter Dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Rødhet Kløe
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Cystitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Ovarielt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)
	Mindre vanlige	Brystforstørrelse Brystsmerter Hæmatomer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Smerter
	Mindre vanlige	Fatigue
Undersøkelser	Mindre vanlige	Forlenget blødningstid

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, rødhet og hematom) er observert i sjeldne tilfeller.

I sjeldne tilfeller har arteriell og venøs tromboembolisme vært forbundet med behandling med humane menotropiner/choriongonadotropiner.

Forekomsten av aborter ved gonadotropinbehandling er sammenlignbar med forekomsten hos kvinner med andre fertilitetsforstyrrelser. Det er observert noe økt risiko for ektopisk graviditet og multiple befruktninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ikke data på akutt toksisitet av FSH hos mennesker, men den akutte toksisiteten av gonadotropiner fremstilt fra urin er vist å være svært lav i dyrestudier. For høy dosering av FSH kan medføre hyperstimulering av ovariene (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gonadotropiner og andre ovulasjonsstimulerende midler
ATC-kode: G03GA04

Virkestoffet i Fostimon Set er høygradig rensset follikkelstimulerende hormon (FSH) fra humant menopausalt gonadotropin (HMG). Hovedeffekten av en FSH-injeksjon er utvikling og modning av De Graaf-follikler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter subkutan injeksjon av 300 IU Fostimon Set er $C_{\max}$ $5,74 \pm 0,95$ IU/l og $T_{\max}$ er $21,33 \pm 9,18$ timer. $AUC_{0-\infty}$ er $541,22 \pm 113,83$ IU/l $\times$ timer, som er ca dobbelt av det beskrevet i litteraturen etter intramuskulær administrasjon av 150 IU uFSH: $258,6 \pm 47,9$ IU/l $\times$ timer (målinger av FSH plasmainnhold ved RIA-tester).

Eliminasjonshalveringstiden er ca. 50 timer.

I følge litteraturen er biotilgjengeligheten av FSH ca. 70 % etter en intramuskulær injeksjon. FSHs farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering med rekombinant FSH.

Ames test viste ingen mutagen aktivitet av FSH.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier.

I en fertilitetsstudie hadde høye doser av rekombinant FSH klare farmakologiske effekter på ovariene og andre kjønnsorganer som resulterte i nedsatt fertilitet og økt embryo-/føttermortalitet hos rotter og kaniner.

Fostimon Set ble godt tolerert lokalt etter subkutan administrasjon i en studie med kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver: laktosemonohydrat

Væske: natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Bør brukes umiddelbart etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten med væske i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i hetteglass (type I glass) med propp (brombutylgummi), forsegling (aluminium) og vippelukk (plast) + 1 ml væske i ferdigfylt sprøyte (type I glass med silikon) med en stoppeanordning, stempelpropp (silikonert klorbutyl), lukket med en hette på tuppen (isopren og brombutyl) + 1 nål til rekonstituering og 1 nål til subkutan injeksjon. Disse 4 elementene er pakket i en blisterpakning (PVC). Pakningsstørrelse på 1, 5 og 10 sett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen skal tilberedes rett før injeksjon.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk. Legemidlet skal rekonstitueres under aseptiske forhold.

Fostimon Set må kun rekonstitueres med væsken i pakningen.

Det bør klargjøres en ren flate, og hendene skal vaskes før oppløsningen rekonstitueres.

Sett følgende på en ren flate:

- to injeksjonstørk (ikke vedlagt)
- et hetteglass med Fostimon Set pulver
- en ferdigfylt sprøyte med væske
- en nål til tilberedning av injeksjonsvæsken
- en tynn nål til subkutan injeksjon

Både intramuskulær og subkutan administrasjon er mulig. Dersom intramuskulær administrasjon velges må det foreskrives egnede nåler (ikke vedlagt).

Rekonstituering av injeksjonsvæske, oppløsning ved bruk av 1 hetteglass med pulver

Tilbered injeksjonsvæske, oppløsning:

1. Ta hetten av den ferdigfylte sprøyten, og fest rekonstitueringsnålen (lang nål) til sprøyten.
2. Fjern det fargede plastlokket fra pulverhetteglasset ved å presse det forsiktig opp. Desinfiser gummiproppen ved å tørke den med et injeksjonstørk og la den tørke.
3. Ta opp sprøyten, fjern nålebeskyttelsen og injiser væsken langsomt inn i hetteglasset med pulver gjennom midten av gummiproppen. Press stemplet hardt ned for å sprøyte all væske inn til

pulveret. Ikke rist, men rull hetteglasset forsiktig mellom hendene til pulveret er helt oppløst, slik at skumdannelse unngås.

4. Når pulveret er oppløst (noe som vanligvis skjer umiddelbart), trekk oppløsningen langsomt opp i sprøyten:

- Snu hetteglasset opp ned mens nålen fortsatt står inne.
- Sørg for at nålespissen er under væsknivået.
- Trekk forsiktig i stemplet for å trekke all oppløsning opp i sprøyten.
- Sjekk at den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs.

Tilberedning av høyere doser ved bruk av flere enn 1 hetteglass med pulver

Ved rekonstituering av flere enn 1 hetteglass med Fostimon Set, trekk det rekonstituerte innholdet i første hetteglass opp i sprøyten på slutten av trinn 4 ovenfor, og sprøyt det langsomt inn i det neste hetteglasset. Gjenta trinn 2 til 4 for det neste og påfølgende hetteglass, til innholdet i nødvendig antall hetteglass tilsvarende foreskrevet dose er oppløst (innenfor grensen for den maksimale totaldosen på 450 IU, tilsvarende maksimalt 6 hetteglass for Fostimon Set 75 IU, 3 hetteglass for Fostimon Set 150 IU eller 2 hetteglass for Fostimon Set 225 IU).

Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav (etter injeksjonen bør alle nåler og tomme sprøyter kastes i egnet beholder).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

Fostimon Set 75 IU: 11-8469
Fostimon Set 150 IU: 11-8470

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

17.04.2012 /10.01.2016

10. OPPDATERINGSDATO

03.05.2019