

28. oktober 2019

PRODUKTRESUMÉ

**for**

**Fostimon Set, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

**75 IE og 150 IE**

1. **D.SP.NR.**

23083

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Fostimon Set

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 75 IE urofollitropin (follikelstimulerende hormon FSH):

1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 75 IE, 150 IE, 225 IE, 300 IE, 375 IE eller 450 IE urofollitropin ved rekonstitution af henholdsvis 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 hætteglas med 1 ml solvens.

Hvert hætteglas indeholder 150 IE urofollitropin (follikelstimulerende hormon FSH):

1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 150 IE, 300 IE eller 450 IE urofollitropin ved rekonstitution af henholdsvis 1, 2 eller 3 hætteglas med 1 ml solvens.

Den specifikke *in-vivo* aktivitet svarer til eller er større end 5000 IE FSH pr. mg protein.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til råhvidt, og solvensen er klar og farveløs.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Ufrugtbarhed hos kvinder:

* Anovulation (herunder polycystisk ovariesyndrom, PCOD) hos kvinder, som ikke har responderet på behandling med clomifencitrat.
* Kontrolleret ovariehyperstimulation til induktion af udvikling af flere follikler i assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom *in-vitro* fertilisationsteknik (IVF), Gamete Intra-fallopian Transfer (GIFT) og Zygotes intra-fallopian transfer (Zift).
  1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Behandling med Fostimon Set bør initieres under overvågning af en læge med erfaring i behandling af infertilitetsproblemer.

Der er store inter-og intra-individuelle forskelle i ovarierespons på eksogene gonadotropiner. Dette gør det umuligt at opstille et ensartet doseringsskema. Derfor bør doseringen justeres individuelt afhængigt af ovarierespons. Dette kræver ultralydsscanning og kan ligeledes inkludere monitorering af østradiolkoncentrationer.

* Anovulation (inklusiv PCOD):

Formålet med Fostimon Set -behandling er at udvikle en enkel, moden De Graaf follikel, fra hvilken ægget løsnes efter administrationen af humant choriongonadotropin (hCG).

Fostimon Set kan administreres som en daglig injektion. Hos menstruerende patienter bør behandlingen initieres i de første 7 dage af menstruationscyklen.

Et ofte anvendt regime starter med 75 til 150 IE af FSH dagligt og øges om nødvendigt med 37,5 IE (op til 75 IE), fortrinsvis med intervaller på 7 eller 14 dage, for at opnå et passende, men ikke for rigeligt respons.

Behandlingen bør justeres i henhold til patientens individuelle respons, bestemt ved måling af folliklens størrelse via ultralydsscanning og/eller østrogenniveauer.

Den daglige dosis bibeholdes indtil præ-ovulatoriske forhold er opnået. Sædvanligvis er 7 til 14 dages behandling tilstrækkelig for at opnå dette stadium.

Administrationen af Fostimon Set indstilles herefter og ovulation kan induceres ved at administrere humant choriongonadotropin (hCG).

Hvis antallet af responderende follikler er for højt eller østradiolkoncentrationer stiger for hurtigt, f. eks. mere end en daglig fordobling af østradiol på to eller tre på hinanden følgende dage, bør den daglige dosis nedsættes. Da follikler på mere end 14 mm kan føre til graviditeter, indebærer flere præ-ovulatoriske follikler, der er større end 14 mm, risikoen for flere svangerskaber. I dette tilfælde bør hCG holdes tilbage og graviditet bør undgås for at forhindre flerfoldssvangerskaber. Patienten bør anvende en præventionsmetode af barrieretypen eller afholde sig fra at have samleje indtil den næste menstruationsblødning er startet (se pkt. 4.4). Behandlingen bør genstartes i den næste behandlingscyklus med en lavere dosis end i den foregående cyklus.

Maksimal daglig dosis af FSH bør generelt ikke overstige 225 IE.

Hvis en patient ikke opnår et passende respons efter 4 ugers behandling, bør cyklus opgives og patienten bør genstarte med en højere initialdosis end i den forudgående cyklus.

Når det optimale respons er opnået, bør der administreres en enkel injektion på 5.000 til 10.000 IE hCG 24 til 48 timer efter den sidste Fostimon Set injektion.

Det anbefales patienten at have samleje på dagen med hCG injektion og den følgende dag.

Alternativt kan kunstig intrauterin befrugtning udføres.

* Kontrolleret ovarieoverstimulation under ART

Ved administration af en gonadotropin-releasing-hormon agonist (GnRH-agonist) opnås nu generelt hypofyse-nedregulering for at undertrykke det maksimale endogene LH niveau og for at kontrollere LH basisværdier.

I en generelt anvendt protokol begynder administrationen af Fostimon Set omtrent to uger efter initiering af agonistbehandlingen. Begge behandlinger fortsættes derefter indtil tilstrækkelig follikeludvikling er blevet opnået. For eksempel administreres 150 til 225 IE FSH i de første syv dage efter to uger med nedregulering af hypofysen med en agonist. Dosis justeres derefter i henhold til patientens ovarierespons.

En alternativ protokol for superovulation omfatter administration af 150 til 225 IE FSH dagligt begyndende på den 2. og 3. dag af cyklus. Behandlingen fortsættes indtil sufficient follikeludvikling er blevet opnået (målt ved kontrol af østrogenkoncentrationer i blodet og/eller ultralyd) med en dosisjustering i henhold til patientens respons (sædvanligvis ikke højere end 450 IE dagligt). Tilstrækkelig follikeludvikling er sædvanligvis gennemsnitligt opnået omkring den 10. behandlingsdag (5-20 dage).

Når der er opnået et optimalt respons administreres en enkelt injektion hCG på 5.000 IE til 10.000 IE 24 til 48 timer efter den sidste Fostimon Set injektion, for at opnå endelig follikelmodning.

Udtagning af æg foretages 34-35 timer senere.

Administration

Fostimon Set er beregnet til subkutan administration.

Pulveret bør rekonstitueres med vedlagte solvens umiddelbart inden anvendelse.

For at forebygge smertefulde injektioner og minimere udsivning fra injektionsstedet, bør Fostimon Set administreres langsomt intramuskulært eller subkutant. Det subkutane injektionssted bør skiftes, for at forebygge lipoatrofi. Enhver ubrugt opløsning skal destrueres.

Subkutane injektioner kan administreres af patienten selv, forudsat at lægens instruktioner og anbefalinger følges nøje.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive stof (FSH) eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Forstørrede ovarier eller cyster som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom
* Gynækologiske blødninger af ukendt årsag
* Ovarie-, uterus- eller mammacancer
* Tumorer i hypothalamus eller hypofysekirtlen.

Fostimon Set er kontraindiceret, når et effektivt respons ikke kan opnås, f.eks.:

* + Primært svigt af ovariefunktion
  + Misdannede kønsorganer, uforenelig med graviditet
  + Fibromer i uterus, uforenelig med graviditet.
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selvbehandling med Fostimon Set injektioner bør kun udføres af motiverede, øvede og velinformerede patienter. Før selvbehandling med injektioner, skal patienten instrueres i, hvordan en subkutan injektion udføres og demonstreres hvor injektionen skal gives og hvordan opløsningen, der skal injiceres, forberedes. Den første Fostimon Set injektion skal gennemføres under direkte lægelig overvågning.

Især hos patienter med kendt overfølsomhed over for andre gonadotropiner, kan anafylaktiske reaktioner forekomme. Hos disse patienter administreres den første Fostimon Set injektion under lægelig overvågning med tilgængelige faciliteter til en kardiopulmonal reanimering.

Før behandlingsstart skal parrets infertilitet vurderes og formodede kontraindikationer for en graviditet evalueres. Patienter skal især undersøges for hypothyroidisme, mangel på binyrebarkhormon, hyperprolaktinæmi eller hypofyse- eller hypothalamustumorer, som behandles på passende måde.

Flerfoldsgraviditeter

Hos patienter som gennemgår ART-procedurer er risikoen for flerfoldsgraviditeter hovedsageligt relateret til antallet af placerede befrugtede æg. Hos patienter, som gennemgår en ovulationsinducerende behandling er forekomsten af en flerfoldsgraviditet og fødsler øget sammenlignet med naturlig befrugtning. Størstedelen af flerfoldsbefrugtninger er tvillinger. For at minimere risikoen for flerfoldsgraviditeter, anbefales nøje overvågning af ovarierespons.

Uønsket ovariehyperstimulation

Ved behandling af kvinder bør folliklens udvikling vurderes ved ultralydsscanning og østradiolkoncentrationer bør bestemmes før behandling og i regelmæssige intervaller under behandling. Bortset fra udviklingen af et stort antal af follikler, kan østradiolkoncentrationer stige meget hurtigt, f. eks. mere end en daglig fordobling i to eller tre på hinanden følgende dage og muligvis opnå ekstrem høje værdier. Diagnosen på en ovariehyperstimulation kan bekræftes ved ultralydsscanning. Når en sådan uønsket ovariehyperstimulation forekommer (f.eks. ikke som en del af kontrolleret ovariehyperstimulation i forbindelse med et medicinsk reproduktionsprogram), bør administration af Fostimon Set afbrydes. I dette tilfælde bør graviditet undgås og hCG skal holdes tilbage, fordi det, udover flere ovulationer, kan inducere et ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS). Kliniske symptomer og tegn på let ovariehyperstimulationssyndrom er abdominale smerter, kvalme, diarré og let til moderat forstørrelse af ovarier og ovariecyster. I sjældne tilfælde forekommer alvorlig ovariehyper­stimulationssyndrom, som kan være livstruende. Dette er karakteriseret ved store ovariecyster (tilbøjelig til at briste), ascites ofte hydrothorax og vægtøgning. I sjældne tilfælde kan der forekomme et venøst eller arterielt tromboembolisk tilfælde i forbindelse med OHSS (se pkt. 4.8).

Abort

Forekomsten af spontan abort er højere hos patienter, som behandles med FSH end hos den generelle befolkning, men det er sammenligneligt med forekomsten hos kvinder med andre fertilitetsproblemer.

Ekstrauterin graviditet

Da ufrugtbare kvinder, som gennemgår en assisteret reproduktion og især IVF, ofte har tubale anomalier kan forekomsten af ekstrauterine graviditeter være forhøjet. Tidlig bekræftelse ved ultralydsscanning af at graviditeten er intrauterin, er derfor vigtig.

Neoplasmer i reproduktionssystem

Der er blevet rapporteret om ovarieneoplasmer og andre neoplasmer i reproduktionssystemet, både benigne og maligne, hos kvinder, som har gennemgået flere lægemiddelregimer mod infertilitet. Det er endnu ikke fastlagt om behandling med gonadotropiner øger basisrisikoen for disse tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Forekomsten af medfødte misdannelser efter ART kan være lidt højere end efter spontan konception. Dette menes at skyldes forskellene i forældrenes karakteristika (f.eks. moderens alder, sædens karakteristika) og flerfoldsgraviditeter.

Tromboemboliske tilfælde

Kvinder med de generelt kendte risikofaktorer for tromboemboliske hændelser, såsom personlig eller familiær anamnese, udtalt overvægt (Body Mass Index >30 kg/m2) eller trombofili, kan have øget risiko for venøse eller arterielle tromboemboliske tilfælde, under eller efter behandling med gonadotropiner. Hos disse kvinder, er det nødvendigt at afveje fordelene ved administration af gonadotropiner mod risici (se pkt. 4.8).

Infektiøse sygdomme

Risikoen for en infektiøs smitte kan ikke fuldstændig udelukkes, når der administreres lægemidler, som er fremstillet af human urin.

Dette gælder ligeledes for vira og andre patogene substanser, som til dato stadig er ukendt.

Imidlertid er denne risiko reduceret ved anvendelsen af en ekstraktions-/ rensningsproces, som inkluderer elimination og/eller virale inaktiveringstrin. Denne proces er blevet valideret ved at anvende standardvira, især hiv, *Herpesvirus* og *Papillomavirus*.

Der er ikke rapporteret tilfælde af viruskontamination som er associeret med administration af gonadotropin udvundet af human urin.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Fostimon Set hos mennesker. Selvom der ikke foreligger klinisk erfaring, forventes det, at samtidig anvendelse af Fostimon Set og clomifencitrat kan forstærke follikelrespons.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Fostimon Set er ikke indiceret under graviditet og amning.

Ved klinisk anvendelse af gonadotropiner udvundet fra urin, er der ikke rapporteret teratogene risici efter kontrolleret ovariestimulation. Til dato foreligger der ingen andre relevante epidemiologiske data.

Dyrestudier indikerer ingen teratogen virkning.

Amning

Under amning kan sekretionen af prolaktin medføre et dårligt respons på ovariestimulation.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Fostimon Set lader imidlertid ikke til at påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier med Fostimon Set er opført i nedenstående tabel opdelt i organklasser og hyppighed. De fleste bivirkninger var af let til moderat alvorlighedsgrad.

Under hver organklasse er bivirkningerne ordnet under overskrifter med hyppighed, de hyppigste først, under anvendelse af den følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til<1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe, præsenteres bivirkninger efter faldende sværhedsgrad.

For andre bivirkninger, som kan associeres med anvendelsen af gonadotropiner såsom FSH, se pkt. 4.4.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA System Organklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger (foretrukne MedDRA termer)** |
| **Det endokrine system** | Ikke almindelig | Hyperthyroidisme |
| **Psykiske forstyrrelser** | Ikke almindelig | Humørforandringer |
| **Nervesystemet** | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Letargi  Svimmelhed |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Ikke almindelig | Dyspnø  Epistaxis |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig | Obstipation  Oppustethed |
| Ikke almindelig | Kvalme  Abdominale smerter  Dyspepsi |
| **Hud og subkutane væv** | Ikke almindelig | Erytem  Pruritus |
| **Nyrer og urinveje** | Ikke almindelig | Cystitis |
| **Det reproduktive system og mammae** | Almindelig | Ovariehyperstimulationssyndrom |
| Ikke almindelig | Brystforstørrelse  Brystsmerter  Hedeture |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Almindelig | Smerter |
| Ikke almindelig | Træthed |
| **Undersøgelser** | Ikke almindelig | Forlænget blødningstid |

Lokale reaktioner ved administrationsstedet (smerter, rødme og hæmatom) er sjældent observeret.

I sjældne tilfælde er arteriel og venøs tromboembolisme blevet associeret med en behandling med human menotropiner/choriongonadotropiner.

Forekomsten af spontan abort ved gonadotropinbehandling er sammenlignelig med forekomsten hos kvinder med andre fertilitetsforstyrrelser. En let forøget risiko for ekstrauterin graviditet og flerfoldssvangerskab er blevet observeret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Der foreligger ingen data vedrørende akut toksicitet af FSH hos mennesker, men det har vist sig, at den akutte toksicitet af gonadotropinprodukter udvundet af urin er meget lav i dyrestudier. En for høj dosis af FSH kan medføre hyperstimulation af ovarier (se pkt. 4.4).

* 1. **Udlevering**

NBS – sygehuse samt speciallæger i gynækologi/obstetrik.

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 03 GA 04. Gonadotropiner.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Den aktive substans i Fostimon Set er fuldstændig renset follikelstimulerende hormon (FSH), udvundet af humant menopause gonadotropin (HMG). Den hovedsagelige virkning af en FSH injektion er udvikling af og modning af De Graaf follikler.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Efter subkutan injektion af 300 IE Fostimon Set er Cmax 5,74 ± 0,95 IE/l og Tmax er 21,33 ± 9,18 timer. AUC0-∞ er 541,22 ± 113,83 IE/l×time, der omtrent er det dobbelte af, hvad der er beskrevet i litteraturen efter intramuskulær administration af 150 UE uFSH:

258,6 ± 47,9 IE/lxtime (målinger af FSH plasmaindhold ved RIA-assays).

Eliminationshalveringstid er ca. 50 timer.

Efter intramuskulær injektion er det i litteraturen rapporteret, at biotilgængeligheden af FSH er ca. 70%

Farmakokinetikken af FSH er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata studier**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser efter administration af rekombinant FSH

Ames-testen viste ingen mutagen aktivitet af FSH.

Der er ikke udført studier af karcinogenicitet.

I et fertilitetsstudie udøvede høje doser af rekombinant FSH en signifikant farmakologisk virkning på ovariet og andre genitalorganer. Dette medførte en nedsat fertilitet og øget embryoføtal dødelighed hos rotter og hos kaniner.

I et studie med kaniner var Fostimon Set lokalt veltolereret efter subkutan administration.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Pulver:

Lactosemonohydrat

Solvens:

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

* 1. **Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier over uforligeligheder/kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

Efter rekonstitution anbefales en umiddelbar anvendelse.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglas og den forfyldte sprøjte med solvens i den ydre karton for at beskytte mod lys.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**1 sæt indeholder: Pulver i hætteglas (glastype I) med prop (bromobutylgummi) med en forsegling (aluminium) og flip-off hætte (plast) + 1 ml solvens i en forfyldt sprøjte (glastype I med silicone), forsynet med en bagstopper **med** stempelprop (af siliconiseret chlorbytyl**)** lukket med en hætte (isopropen-brombutyl) + 1 kanyle til rekonstitution og 1 kanyle til subkutan injektion.

Disse 4 elementer er pakket i en blisterpakning (PVC).

Pakningsstørrelser med 1, 5 og 10 sæt.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Opløsningen skal tilberedes umiddelbart inden injektionen.

Hvert hætteglas er til engangsbrug. Lægemidlet skal tilberedes under aseptiske forhold.

Fostimon Set må kun tilberedes med solvens, som er vedlagt pakningen.

Der skal forberedes en ren arbejdsflade og hænderne skal vaskes før opløsningen tilberedes.

Stil de følgende artikler parat på en ren overflade:

* + to bomuldsservietter vædet med alkohol (ikke vedlagt)
  + et hætteglas indeholdende Fostimon Set- pulver
  + én forfyldt injektionssprøjte med solvens
  + én kanyle til klargøring af injektion
  + én tynd skærende kanyle til subkutan injektion

***Både intramuskulære og subkutane administrationsveje er mulige. Hvis den intramuskulære administration vælges, er det nødvendigt, at vælge passende intramuskulære kanyler (ikke vedlagt).***

Rekonstitution af injektionsvæske, opløsning ved brug af 1 hætteglas med pulver

Tilberedning af injektionsvæske, opløsning:

* + 1. Fjern hætten fra den fyldte injektionssprøjte, **sæt** kanylen (den lange) til fremstilling af injektionsvæsken **på** sprøjten.
    2. Fjern den farvede plasthætte fra hætteglasset med pulver ved forsigtigt at skubbe den opad. Desinficer gummiproppens top ved at aftørre den med en serviet med alkohol og lad den tørre.
    3. Tag sprøjten op, fjern kanylehætten og injicerer langsomt solvens gennem gummiproppens midte på toppen af hætteglasset. Tryk stemplet helt ned med et fast tryk for at fordele hele opløsningen oven på pulveret. Omryst ikke, men rul hætteglasset forsigtigt mellem hænderne indtil pulveret er fuldstændigt opløst, og sørg for, at skumdannelse undgås.
    4. Når pulveret er opløst (hvad der normalt umiddelbart sker), så træk langsomt opløsningen ind i sprøjten:
* Med kanylen stadig siddende i hætteglasset, vendes dette med bunden opad.
* Sørg for, at kanylespidsen befinder sig under væskeoverfladen.
* Træk forsigtigt stemplet tilbage for at trække hele opløsningen op i sprøjten.
* Kontroller at den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs.

Tilberedning af højere doser ved brug af mere end 1 hætteglas

Når der skal rekonstitueres mere end 1 hætteglas Fostimon Set, ved afslutningen af trin 4 ovenfor, trækkes det rekonstituerede indhold af første hætteglas tilbage i sprøjten og injiceres langsomt over i det næste hætteglas. Gentag trin 2-4 for det andet- samt efterfølgende hætteglas indtil det påkrævede antal hætteglas svarende til den ordinerede dosis er opløst (inden for grænsen af den maksimale totaldosis på 450 IE, svarende til højst 6 hætteglas Fostimon Set 75 IE, 3 hætteglas Fostimon Set 150 IE eller 2 hætteglas Fostimon Set 225 IE).

**Opløsningen skal være klar og farveløs.**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer (når injektionen er afsluttet, skal alle kanyler og tomme sprøjter anbringes i en egnet beholder).

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.

Via Martiri di Cefalonia 2

26900 Lodi

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

75 IE: 49191

150 IE: 49192

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. december 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. oktober 2019