

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meriofert 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Menotropin

Jede Durchstechflasche enthält gefriergetrocknetes Pulver mit 75 I.E. humaner follikelstimulierender Hormon-Aktivität (FSH) und 75 I.E. humaner luteinisierender Hormon-Aktivität (LH).

Humanes menopausales Gonadotropin (HMG) wird aus dem Urin postmenopausaler Frauen gewonnen.

Humanchorionisches Gonadotropin (hCG), extrahiert aus Urin schwangerer Frauen vorkommt, wurde hinzugegeben, um die Gesamtaktivität des LH zu steigern.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver im Fläschchen : weißes oder fast weißes lyophilisiertes Pulver

Lösungsmittel in Ampulle : klare und farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovulationsinduktion: für die Ovulationsinduktion bei amenorrhoeischen oder anovulatorischen Frauen, die auf die Behandlung mit Clomifencitrat nicht reagiert haben.

Gesteuerte Hyperstimulation der Eierstöcke (COH) im Rahmen einer medizinischen assistierten Reproduktionstechnik (ART): Induktion der Entwicklung mehrerer Follikel bei Frauen, die sich assistierten Reproduktionstechniken wie der extrakorporalen Befruchtung (IVF) unterziehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Meriofert sollte unter der Aufsicht eines Arztes, der im Bereich der Behandlung von Unfruchtbarkeit erfahren ist, eingeleitet werden.

Meriofert 75 I.E.**Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Hinsichtlich des Ansprechens der Eierstöcke auf exogene Gonadotropine bestehen große inter- und intraindividuelle Variationen. Ein einheitliches Dosierungsschema kann daher nicht festgelegt werden. Die Dosierung sollte individuell in Abhängigkeit vom Ansprechen der Eierstöcke angepasst werden. Dafür müssen Ultraschalluntersuchungen durchgeführt und unter Umständen auch Oestradiolspiegel überwacht werden.

Frauen mit Anovulation:

Das Ziel der Behandlung mit Meriofert besteht in der Entwicklung eines reifen Graaf-Follikels, aus dem die Eizelle nach der Verabreichung des humanchorionischen Gonadotropins (hCG) freigesetzt wird.

Meriofert kann mittels täglicher Injektion verabreicht werden. Bei menstruierenden Patientinnen sollte die Behandlung in den ersten 7 Tagen des Menstruationszyklus begonnen werden.

Ein häufig angewendetes Behandlungsschema beginnt bei 75 bis 150 I.E. FSH pro Tag und steigt, falls erforderlich, um 37,5 I.E. (bis zu 75 I.E.), mit Intervallen von vorzugsweise 7 oder 14 Tagen, um ein ausreichendes aber nicht übermäßiges Ansprechen zu erreichen.

Maximale Tagesdosen von HMG Meriofert sollten 225 I.E. prinzipiell nicht überschreiten.

Die Behandlung sollte dem individuellen Ansprechen der Patientin angepasst werden, das mittels Ultraschalluntersuchung der Follikelgröße und/oder Oestrogenspiegel bestimmt wird.

Die tägliche Dosis wird anschließend beibehalten, bis präovulatorische Bedingungen erreicht sind. In der Regel sind 7 bis 14 Behandlungstage ausreichend, um diesen Zustand zu erreichen.

Die Verabreichung von Meriofert wird daraufhin abgebrochen und die Ovulation kann durch die Verabreichung von humanchorionischem Gonadotropin (hCG) induziert werden.

Falls die Anzahl der ansprechenden Follikel zu hoch ist oder die Oestradiolspiegel zu schnell ansteigen, d. h. mehr als eine tägliche Verdoppelung des Oestradiolwerts an zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen erfolgt, sollte die tägliche Dosis reduziert werden. Da Follikel über 14 mm zu Schwangerschaften führen können, besteht beim Vorliegen mehrerer präovulatorischer Follikel über 14 mm das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften. In diesem Fall sollte zur Vorbeugung von Mehrlingsschwangerschaften die Verabreichung von hCG abgebrochen und eine Schwangerschaft vermieden werden. Die Patientin sollte bis zum Beginn der nächsten Menstruationsblutung mittels einer Barrieremethode verhüten oder auf den Koitus verzichten (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Behandlungszyklus mit einer geringeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Falls die Patientin nach 4 Behandlungswochen kein ausreichendes Ansprechen zeigt, sollte die Behandlung für diesen Zyklus abgebrochen werden. Wenn die Patientin die Behandlung wieder aufnimmt, sollte dabei eine höhere anfängliche Dosierung verwendet werden als im vorangegangenen Zyklus.

Sobald das ideale Ansprechen erreicht wurde, sollte eine einzige Injektion von 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG 24 bis 48 Stunden nach der letzten Injektion von Meriofert verabreicht werden.

Meriofert 75 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Patientin sollte am Tag der hCG-Injektion sowie am darauffolgenden Tag Geschlechtsverkehr haben.

Alternativ kann eine intrauterine Insemination durchgeführt werden.

Frauen, die sich im Rahmen einer assistierten Reproduktionstechnik einer Stimulation der Eierstöcke mit dem Ziel der Induktion der Entwicklung mehrerer Follikel unterziehen:

Die Down-Regulation der Hypophyse, die auf die Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und die Kontrolle der LH-Basalspiegel abzielt, wird nun in der Regel durch die Verabreichung eines Gonadotropin Agonisten (GnRH-Agonist) oder eines Gonadotropin Antagonisten (GnRH-Antagonist) erreicht.

In einem häufig angewendeten Protokoll wird die Verabreichung von Meriofert rund zwei Wochen vor dem Beginn der Behandlung mit dem Agonisten aufgenommen. Beide Behandlungen werden anschließend fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt worden ist. So werden zum Beispiel in den ersten fünf bis sieben Tagen nach einer zweiwöchigen Down-Regulation der Hypophyse mit dem Agonisten 150 bis 225 I.E. Meriofert verabreicht. Die Dosis wird anschließend entsprechend der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst.

Ein alternatives Protokoll für die gesteuerte Hyperstimulation der Eierstöcke umfasst die tägliche Verabreichung von 150 bis 225 I.E. Meriofert, die am 2. oder 3. Zyklustag aufgenommen wird. Diese Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelentwicklung erreicht wurde (bestimmt durch die Überwachung der Oestrogenkonzentrationen im Serum und/oder Ultraschall), wobei die Dosis entsprechend dem Ansprechen der Patientin angepasst wird (in der Regel nicht über 450 I.E. täglich). Die ausreichende Follikelentwicklung wird durchschnittlich um den zehnten Tag der Behandlung (5 bis 20 Tage) herum erreicht.

Sobald das ideale Ansprechen erreicht wurde, wird eine einzige Injektion von 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG 24 bis 48 Stunden nach der letzten Injektion von Meriofert verabreicht, um die endgültige Follikelreifung zu erreichen.

Die Eizellengewinnung wird 34–35 Stunden später durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Das Arzneimittel ist zur Anwendung bei Kindern nicht vorgesehen.

Art der Anwendung

Meriofert ist zur subkutanen und intramuskulären Verabreichung bestimmt.

Das Pulver sollte direkt vor der Anwendung mit dem beiliegenden Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Um schmerzhaft Injektionen zu verhindern und Ausfluss aus der Injektionsstelle zu minimieren, sollte Meriofert subkutan langsam verabreicht werden. Die subkutanen Injektionen sollten zur Vorbeugung von Lipoatrophie an unterschiedlichen Stellen durchgeführt werden. Nicht verwendete Lösung sollte entsorgt werden.

Die Patientin kann sich die subkutanen Injektionen selbständig verabreichen, vorausgesetzt sie hält sich streng an die Anweisungen und Empfehlungen des Arztes.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Menotropin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Vergrößerung der Eierstöcke oder Zysten, die nicht im Zusammenhang mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom stehen
- Gynäkologische Blutungen unklarer Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Brustkrebs
- Tumore des Hypothalamus oder der Hypophyse

Meriofert ist kontraindiziert, wenn ein wirksames Ansprechen nicht erreicht werden kann, zum Beispiel bei:

- Primärem Nachlassen der ovariellen Funktion
- Missbildungen der Sexualorgane, die mit einer Schwangerschaft nicht vereinbar sind
- Uterusmyomen, die mit einer Schwangerschaft nicht vereinbar sind

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktische Reaktionen können auftreten, insbesondere bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Gonadotropine. Die erste Injektion von Meriofert sollte stets unter unmittelbarer medizinischer Aufsicht und in einem Umfeld erfolgen, das über Vorrichtungen zur Herz-Lungen-Wiederbelebung verfügt.

Die erste Injektion von Meriofert sollte unter unmittelbarer medizinischer Aufsicht erfolgen.

Selbstinjektionen von Meriofert sollten nur von motivierten, geschulten und gut informierten Patientinnen durchgeführt werden. Bevor Patientinnen bei sich Selbstinjektionen durchführen, müssen sie das Verabreichen von subkutanen Injektionen erlernen. Dabei muss ihnen gezeigt werden, an welchen Stellen die Injektion erfolgen kann und wie die Injektionslösung zubereitet wird.

Vor der Aufnahme der Behandlung sollte die Infertilität des Paares beurteilt und für ausreichend befunden sowie mutmaßliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft untersucht werden. Insbesondere sollten die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperprolactinämie und Tumore der Hypophyse oder des Hypothalamus untersucht werden, die ebenfalls angemessen spezifisch behandelt werden.

Ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Ultraschalluntersuchungen der Follikelentwicklung und die Bestimmung der Oestradiolspiegel sollten vor der Aufnahme der Behandlung durchgeführt und in

regelmäßigen Abständen während der Behandlung wiederholt werden. Dies ist insbesondere zu Beginn der Stimulation wichtig (siehe unten).

Neben der Entwicklung einer hohen Anzahl von Follikeln, können die Oestradiolspiegel sehr schnell ansteigen, z. B. kann es zu einer mehr als täglichen Verdoppelung an zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen kommen, und unter Umständen exzessiv hohe Werte erreichen. Die Diagnose der Hyperstimulation der Eierstöcke kann mittels Ultraschalluntersuchung bestätigt werden. Falls unerwünschte Hyperstimulation der Eierstöcke auftritt (z. B. nicht im Rahmen einer gesteuerten Hyperstimulation der Eierstöcke im Vorfeld medizinisch assistierter Reproduktionsprogramme), sollte die Verabreichung von Meriofert abgebrochen werden. In diesem Fall sollte die Schwangerschaft vermieden und hCG nicht verabreicht werden, da es neben mehrfacher Ovulationen das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) hervorrufen kann. Klinische Symptome und Anzeichen des leichten ovariellen Hyperstimulationssyndroms sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö und leichte bis mäßige Vergrößerung der Eierstöcke sowie Eierstockzysten. In seltenen Fällen kann schweres ovarielles Hyperstimulationssyndrom auftreten, das lebensbedrohlich sein kann. Dieses ist charakterisiert durch große Eierstockzysten (die für Rupturen anfällig sind), Aszites, oftmals Hydrothorax und Gewichtszunahme. In seltenen Fällen kann es im Zusammenhang mit OHSS zu venösen oder arteriellen Thromboembolien kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich ART-Verfahren unterziehen, steht das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften vorwiegend im Zusammenhang mit der Anzahl der übertragenen Embryonen. Bei Patientinnen, die sich einer ovulationsinduzierenden Behandlung unterziehen, ist die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften und -geburten im Vergleich zur natürlichen Empfängnis erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu reduzieren, wird eine aufmerksame Überwachung des Ansprechens der Eierstöcke empfohlen.

Fehlgeburten

Bei Patientinnen, die mit FSH behandelt wurden, ist die Inzidenz von spontanen Fehlgeburten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöht, jedoch ist sie vergleichbar mit der Inzidenz, die bei Frauen mit anderen Fertilitätsstörungen festgestellt wurde.

Extrauterin gravidität

Da unfruchtbare Frauen, die sich Verfahren der assistierten Reproduktion, und insbesondere der IVF, unterziehen, häufig Anomalien der Eileiter aufweisen, ist die Inzidenz für ektopische Schwangerschaften erhöht. Es ist daher wichtig, frühzeitig zu bestätigen, dass es sich um eine intrauterine Schwangerschaft handelt.

Neubildungen der Geschlechtsorgane

Bei Frauen, die sich mehreren Medikamentenbehandlungen gegen Unfruchtbarkeit unterzogen haben, wurden sowohl gut- als auch bösartige Neubildungen der Eierstöcke und anderer Geschlechtsorgane berichtet. Es ist noch nicht geklärt, ob die Behandlung mit Gonadotropinen das Grundrisiko für diese Tumore bei unfruchtbaren Frauen erhöht.

Kongenitale Missbildung

Die Prävalenz kongenitaler Missbildungen nach ART kann etwas höher sein als nach spontanen Empfängnissen. Dies wird auf unterschiedliche Eigenschaften der Eltern (z. B.

Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückgeführt.

Thromboembolische Ereignisse

Frauen mit allgemein anerkannten Risiken für thromboembolische Ereignisse, wie persönliche oder familiäre Anamnese, ausgeprägte Adipositas (Body Mass Index >30 kg/m²) oder Thrombophilie, können während der Behandlung mit Gonadotropinen oder danach ein erhöhtes Risiko für venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse haben. Bei diesen Frauen müssen die Vorteile der Verabreichung von Gonadotropin gegen die Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Zusätzliche Information

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro rekonstituierte Lösung, d. h. im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Meriofert mit anderen Medikamenten bei Menschen durchgeführt. Obwohl keine klinischen Erfahrungen vorliegen, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Meriofert 75–150 I.E. und Clomifencitrat das folliculäre Ansprechen verstärken wird. Bei Anwendung eines GnRH-Agonisten zur Hyposensibilisierung der Hypophyse muss Meriofert eventuell in einer höheren Dosierung als 75–150 I.E. verabreicht werden, um ein ausreichendes folliculäres Ansprechen zu erreichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Meriofert darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Ein teratogenes Risiko wurde nach gesteuerter Stimulation der Eierstöcke mit Gonadotropinen aus Urin im klinischen Rahmen nicht berichtet. Derzeit stehen keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Stillzeit

Meriofert darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Während der Stillzeit kann es aufgrund der Prolaktinsekretion zu einem schlechten Ansprechen auf die Stimulation der Eierstöcke kommen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass Meriofert sich auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirkt.

4.8 Nebenwirkungen

Die wichtigste Nebenwirkung, die in klinischen Studien mit Meriofert aufgetreten ist, ist die (dosisabhängige) ovarielle Hyperstimulation (OHSS), die in der Regel leicht ist und zu geringfügiger Vergrößerung der Eierstöcke, abdominalen Beschwerden oder Abdominalschmerzen führt. Nur in einem Fall war das OHSS schwerwiegend.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die mit Meriofert aufgetreten sind, waren Kopfschmerzen und abdominale Distension sowie Übelkeit, Ermüdung, Schwindel und Schmerzen an der Injektionsstelle.

Die unten stehende Tabelle zeigt die häufigsten Nebenwirkungen (>1 %), die bei Frauen, die mit Meriofert in klinischen Studien behandelt wurden, aufgetreten sind, unterschieden nach Organklasse und Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeiten, wobei die häufigste Nebenwirkung zuerst genannt wird, gemäß folgender Konvention aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $\leq 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $\leq 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $\leq 1/1.000$); sehr selten ($\leq 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organklasse*	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominale Distension
	Häufig	Abdominale Beschwerden, Abdominalschmerzen, Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen, Gefühl der Schwere
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom, Beckenschmerzen, Schmerzempfindlichkeit der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Ermüdung, Unwohlsein, Durst
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen

*Der passendste MedDRA-Terminus ist aufgeführt, um eine bestimmte Reaktion zu beschreiben. Synonyme und verbundene Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber ebenso in Erwägung gezogen werden.

In veröffentlichten Studien sind folgende Nebenwirkungen bei Patienten, die mit humanen Menopausengonadotropinen behandelt wurden, beobachtet worden.

*Schwere ovarielle Hyperstimulation (OHSS) mit deutlicher Vergrößerung der Eierstöcke und Zystenbildung, akute Abdominalschmerzen, Aszites, Pleuraerguss, Hypovolämie, Shock und thromboembolische Erkrankungen. (Siehe auch Abschnitt 4.4)

* Torsion des Eierstocks, in der Regel im Zusammenhang mit schweren Fällen des OHSS

* Rupturen von Eierstockzysten mit intraperitonealen Blutung, es wurden Rupturen von Eierstockzysten mit tödlichem Ausgang berichtet.

*Allergische Reaktionen, auch mit generalisierten Symptomen, wurden nach der Behandlung mit Gonadotropin-haltigen Produkten berichtet. (Siehe auch Abschnitt 4.4)

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Schmerzen, Rötung, Hämatom, Schwellung und/oder Reizung treten nach der Verabreichung von Gonadotropinen häufig auf.

Diese Nebenwirkungen treten bei intramuskulärer Verabreichung in der Regel häufiger auf als bei subkutaner Gabe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur akuten Toxizität von Menotropin bei Menschen vor. In tierexperimentellen Studien hat sich dagegen gezeigt, dass die Toxizität von Präparaten mit Gonadotropin aus Urin sehr gering ist. Eine zu hohe Dosis Menotropin kann zur Hyperstimulation der Eierstöcke führen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropine.

ATC-Code: G03GA02

Der Wirkstoff von Meriofert ist ein hochgereinigtes humanes Menopausengonadotropin. Die FSH-Aktivität aus Meriofert wird aus dem Urin postmenopausaler Frauen gewonnen; die LH-Aktivität wird sowohl aus dem Urin postmenopausaler als auch schwangerer Frauen gewonnen. Das Verhältnis der FSH/LH-Aktivität im standardisierten Präparat liegt bei rund 1.

In den Eierstöcken induziert die FSH-Komponente von HMG die Erhöhung der Anzahl der wachsenden Follikel und stimuliert ihre Entwicklung. FSH steigert die Produktion von Oestradiol in den Granulosazellen, indem es Androgen aus den Thekazellen unter dem Einfluss der LH-Komponente aromatisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die biologische Wirksamkeit von Menotropin beruht vorwiegend auf seiner FSH-Komponente. Die Pharmakokinetik von Menotropin nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung zeigt große individuelle Variabilität. Gemäß den Daten, die in Studien mit Menotropin gesammelt wurden, wird nach einer einzelnen Injektion von 300 I.E. das maximale FSH-Serumspiegel bei intramuskulärer Verabreichung nach rund 19 Stunden und bei subkutaner Verabreichung nach 22 Stunden erreicht. Die FSH-Peak-Konzentrationen erreichten $6,5 \pm 2,1$ I.E./L mit einer AUC_{0-t} bis $438,0 \pm 124,0$ I.E. x h/L nach i.m.

Verabreichung. Nach subkutaner Verabreichung erreichte C_{max} $7,5 \pm 2,8$ I.E./L mit einer AUC_{0-t} von $485,0 \pm 93,5$ I.E. x h/L.

AUC - und C_{max} -Spiegel für LH waren in der s.c.-Gruppe im Vergleich zur i.m.-Gruppe deutlich niedriger. Dieses Ergebnis kann mit den sehr niedrigen Spiegel (nah an oder unter den Nachweisgrenzen), die in beiden Gruppen entdeckt wurden, im Zusammenhang stehen und eine große intra- und interindividuelle Variabilität aufweisen.

Anschließend sank der Serumspiegel um eine Halbwertszeit von rund 45 Stunden nach intramuskulärer Verabreichung und 40 Stunden nach subkutaner Verabreichung.

Menotropin wird nach seiner Verabreichung überwiegend renal ausgeschieden.

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Funktionsstörungen der Leber oder der Nieren durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Studien mit Meriofert durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Laktose-Monohydrat

Lösungsmittel: Natriumchlorid und Wasser zur Injektion

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach der Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Durchstechflasche und Ampulle mit dem Lösungsmittel im Umkarton lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Set enthält: Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen und Flip-off-Deckel (Aluminium und gefärbter Kunststoff: 75 I.E. hellgrün) + 1 ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Type-I-Glas). Packungsgröße von 1, 5 und 10 Sets.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung muss unmittelbar vor der Injektion zubereitet werden.

Jede Durchstechflasche ist für die einmalige Anwendung bestimmt. Das Arzneimittel muss unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert werden.

Meriofert darf nur mit dem der Packung beiliegenden Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Vor der Rekonstitution muss die Arbeitsfläche gereinigt und die Hände müssen gewaschen werden.

Legen Sie alle folgenden Gegenstände auf der sauberen Arbeitsfläche ab:

- zwei in Alkohol getränkte Wattetupfer (liegen nicht bei)
- eine Durchstechflasche mit Meriofert Pulver
- eine Ampulle mit dem Lösungsmittel
- eine Spritze (liegt nicht bei)
- eine Nadel für die Zubereitung der Injektion (liegt nicht bei)
- eine feine Nadel für subkutane Injektion (liegt nicht bei)

**Meriofert 75 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung

Öffnen Sie die Lösungsmittelampulle. Sie enthält klare Flüssigkeit.

An der Spitze der Lösungsmittelampulle befindet sich eine farbige Markierung:

An dieser Markierung bricht der Hals der Ampulle leicht. Tippen Sie sanft gegen den Oberteil der Ampulle um in der Spitze befindliche Flüssigkeit zu lösen. Halten Sie die Ampulle am Ober- und Unterteil fest und brechen Sie diese an der Farbmarkierung am Hals auf. Stellen sie die geöffnete Ampulle vorsichtig auf die Arbeitsfläche.

Entnahme des Lösungsmittels:

Setzen Sie die Nadel zur Rekonstitution (lange Nadel) auf die Spritze. Mit der Spritze in einer Hand, halten Sie die vorher geöffnete Ampulle, führen die Nadel hinein und ziehen das gesamte Lösungsmittel auf. Legen Sie die Spritze sehr vorsichtig auf die Arbeitsfläche und vermeiden Sie die Nadel zu berühren.

Bereiten Sie die Injektionslösung vor:

1. Entfernen Sie den Aluminiumdeckel von der Durchstechflasche mit dem Meriofert Pulver und desinfizieren Sie den Gummibereich des Deckels mit einem in Alkohol getränkten Wattetupfer.
2. Nehmen Sie die Spritze und injizieren Sie das Lösungsmittel langsam auf das Pulver durch den Gummideckel.
3. Rollen Sie die Durchstechflasche vorsichtig zwischen den Händen, bis das Pulver sich vollständig aufgelöst hat und achten Sie dabei darauf, dass sich kein Schaum bildet.
4. Sobald das Pulver sich aufgelöst hat (was in der Regel unmittelbar eintritt), ziehen Sie die Lösung langsam in die Spritze auf.

Wenn Sie mehr als 1 Durchstechflasche Meriofert rekonstituieren, ziehen Sie den rekonstituierten Inhalt der ersten Durchstechflasche in die Spritze und injizieren Sie ihn langsam in die zweite Durchstechflasche, nachdem Sie die Schritte 1 bis 4 wiederholt haben.

Falls mehrere Durchstechflaschen mit Pulver verwendet werden, weist 1 ml der rekonstituierten Lösung folgenden Gesamtgehalt an Menotropin auf:

Meriofert 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	
Anzahl der verwendeten Durchstechflaschen	Gesamtgehalt an Menotropin in 1 ml Lösung
1	75 I.E.
2	150 I.E.
3	225 I.E.

Meriofert 75 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4	300 I.E.
5	375 I.E.
6	450 I.E.

Die Lösung muss klar und farblos sein.

Entsorgung aller gebrauchten Teile:

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (sobald die Injektion abgeschlossen ist, müssen alle Nadeln und leere Spritzen im geeigneten Behälter entsorgt werden).

7. INHABER DER ZULASSUNG

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martiri di Cefalonia, 2
26900 Lodi-Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 236767

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.02.2016
Datum der Verlängerung der Zulassung: 15.01.2020.

10. STAND DER INFORMATION

05.08.2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.