

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА...
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ И-4815 , 02.05.2009
Соборно. 3/08.04.2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FOSTIMON 75 IU powder and solvent for solution for injection
ФОСТИМОН 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 75 IU урофолитропин /urofollitropin/ - (фоликуло-стимулиращ хормон ФСХ). 1 ml разтвор съдържа 75 IU урофолитропин.

За пълния списък на помощните вещества , виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за приготвяне на инжекционен разтвор.
Външен вид на прахообразния продукт: лиофилизирана белезникава до бяла пресована маса.
Външен вид на разтворителя: безцветен прозрачен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Ановулация (включително поликистозен овариален синдром, ПКОС) при жени, които не реагират на лечение с кломифенов цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за предизвикване стимулация на мултиплени фоликули при технологии за асистирана репродукция (ART), като ин витро оплождане (IVF) и интрафалопиева трансплантация на зигота (ZIFT).

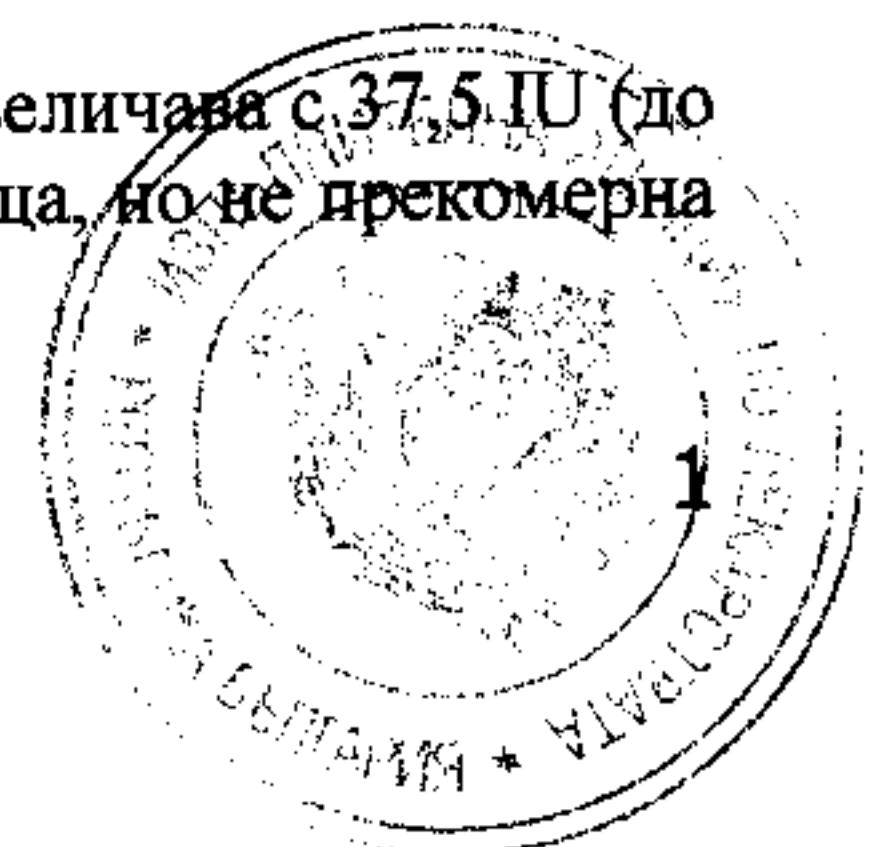
4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с ФОСТИМОН се провежда само под наблюдение на лекар, с опит в областта на проблемите на безплодието.
Съществуват много вътре- и между-индивидуални различия в реакциите на яйчниците към екзогенни гонадотропини. Поради това е невъзможно да се състави еднообразна схема на дозиране. Ето защо, дозирането трябва да се регулира индивидуално, в зависимост от реакцията на яйчниците. Това налага да се провеждат изследвания с ултразвук и евентуално контролиране концентрациите на естрадиол.

Дозировка:

- Ановулация (включително ПКОС)

Лечението с ФОСТИМОН има за цел развиване на единичен зрял Граафов фоликул, от който, след приемане на хорион-гонадотропен хормон (hCG) да се отдели яйцеклетка.
ФОСТИМОН може да се приема чрез ежедневно инжектиране. При менструиращи пациентки, лечението започва през първите 7 дни от менструалния цикъл.
Обикновено се започва със 75 до 150 IU ФСХ на ден и при необходимост се увеличава с 37,5 IU (до 75 IU), за предпочитане на интервали от 7 до 14 дни, за постигане на подходяща, но не прекомерна реакция.



Лечението е съобразено с индивидуалната реакция на пациентката, като се проследява размера на фоликула чрез изследване с ултразвук и/или контролиране концентрацията на естроген.

След това, дневната доза се поддържа до достигане на пре-овулационни условия. Обикновено, за достигане на това състояние, е необходимо лечение от 7 до 14 дни.

Приемането на ФОСТИМОН се преустановява и овулацията може да бъде предизвикана, чрез приемане на човешки хорион гонадотропин (hCG).

Ако броят на получените фоликули е много голям или концентрацията на естрадиол нараства много бързо, т.е. повече от удвояване нивото на естрадиола в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде намалена. Тъй като фоликули с размер над 14 mm водят до бременност, множество преовуларни фоликули над 14 mm крият опасност от многоплодна бременност. В такива случаи hCG трябва да се поддържа, като се избягва забременяване и риск от многоплодие. Пациентката трябва да прилага бариерен контрацептивен метод или да се въздържа от полов акт до началото на следващия мензис /вж. 4.4/. Следващият цикъл на лечение се подновява с доза, по-ниска от предишния цикъл.

Максималната дневна доза от ФСХ обикновено не превишава 225 IU.

Ако пациентката не може да реагира адекватно след 4 седмично лечение, цикълът трябва да се изостави и на пациентката трябва да се препоръча по-висока първоначална доза, отколкото при предишния цикъл.

След като се получи идеална реакция, 24 до 48 часа след последното инжектиране на ФОСТИМОН, трябва да се направи единична инжекция от 5000 IU до 10 000 IU hCG. На пациентката се препоръчва да има полов акт в деня на инжектиране на hCG и на следващия ден.

Също така, може да се проведе вътрематочно инсеминиране.

- **Контролирана овариална хиперстимулация през време на ART.**

Подтискане функцията на хипофизата, с оглед подтискане на ендогенния LH пик и контролиране базовите нива на LH, се постига обикновено чрез приемане на гонадотропин, който освобождава хормонов агонист (GnRH агонист).

Обикновено приемането на ФОСТИМОН започва около две седмици след началото на лечението с агонист, като съвместното лечение след това продължава до постигане на подходящо развитие на фоликул. Така например, след подтискане функцията на хипофизата с агонист в продължение на две седмици, се приемат 150 до 225 IU ФСХ през първите седем дни. След това дозата се регулира, съобразно реакцията на яйчниците на пациентката.

Друг метод за свръховулация включва приемането на 150 до 225 IU ФСХ дневно, като се започва от 2-ия или 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до получаване на достатъчно развити фоликули (оценявано чрез контролиране на серумните концентрации на естроген или изследване с ултразвук), като дозирането се регулира в съответствие с реакцията на пациентката (обикновено не по-високо от 450 IU дневно). Подходящо фоликуларно развитие се постига средно обикновено около десетия ден на лечението (5 до 20 дни).

След получаване на оптимална реакция, се прилага единично инжектиране на 5000 IU до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната инжекция ФОСТИМОН, за да се предизвика окончателно узряване на фоликула.

Установяването на яйцеклетката става 34 – 35 часа по-късно.

Начин на приложение

ФОСТИМОН е предназначен за мускулно или подкожно приложение.

Прахообразния продукт трябва да се разтвори в предвидения разтворител, непосредствено преди използване.



За предотвратяване на неподходящо инжектиране или изтичане от мястото на инжекцията, ФОСТИМОН трябва да се въведе бавно мускулно или подкожно. Мястото за подкожно инжектиране трябва да се променя, за да се избегне мастна атрофия. Неизползван разтвор трябва да се изхвърля.

Подкожните инжекции могат да бъдат прилагани от самия пациент, при условие че се изпълняват стриктно лекарските препоръки и указания.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ФСХ или към някои от помощните вещества.
- Увеличаване на яйчника или кисти, които не са свързани с поликистозен овариален синдром.
- Генитално кървене с неясен произход.
- Карцином на яйчника, матката или гърдата.
- Тумори на хипоталамуса или хипофизата.

Прилагането на ФОСТИМОН е противопоказано, когато не може да се постигне ефективна реакция, например при:

- Първично увреждане на яйчниците.
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременност.
- Фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самостоятелно инжектиране на ФОСТИМОН трябва да се извършва само от мотивирани, обучени и добре информирани пациенти. Преди самостоятелното инжектиране, трябва да се покаже на пациента, как и къде се прави подкожна инжекция и как се приготвя разтвора за инжектиране. Първото инжектиране на ФОСТИМОН трябва да се извърши в присъствие и под контрол и наблюдение на медицинско лице.

По-специално, при пациенти, за които се знае, че са свръхчувствителни към гонадотропини, може да настъпи анафилактична реакция. При такива пациенти първата инжекция с ФОСТИМОН трябва да бъде направена от лекар, при наличие на средства за кардио-пулмонална реанимация.

Преди започване, трябва да се прецени дали безплодието на двойката е подходящо за такова лечение и да се направи оценка на предполагаеми противопоказания за бременност. По-специално, трябва да се направи оценка на пациентите за хипотироидизъм, адренкортикални нарушения, хиперпролактинемия и тумори на хипофизата и хипоталамуса, за които са предвидени подходящи специфични видове лечение.

Многоплодна бременност

При пациенти, подлагани на технологии за асистирана репродукция (ART), рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на получените ембриони. При пациентки с проведено лечение за предизвикване на овулация, вероятността за многоплодна бременност и раждане е по-голяма, в сравнение с естественото протичане. За намаляване до минимум опасността от многоплодна бременност, се препоръчва внимателно да се контролира реакцията на яйчниците.



Нежелана овариална хиперстимулация

При пациенти жени, преди започване и на равномерни интервали по време на лечението, трябва да се прави оценка за развитието на фоликули, чрез изследване с ултразвук и определяне нивата на естрадиол.

Освен развитието на голям брой фоликули, концентрацията на естрадиола може да нарасне много бързо, като например, повече от ежедневно двойно увеличение в продължение на два или три последователни дни и вероятност от достигане на изключително високи стойности. Диагностицирането на овариална хиперстимулация може да бъде потвърдено чрез изследване с ултразвук. При настъпване на такава нежелана овариална хиперстимулация (не като част от контролирана овариална хиперстимулация при медицински подпомагани репродуктивни програми), приемането на Фостимон трябва да бъде преустановено. В такъв случай трябва да се избягва бременност и не трябва да се приема hCG, тъй като може да предизвика получаване, освен на множествена овулация, и на синдром на овариална хиперстимулация (OHSS – Ovarial Hyperstimulation Syndrome). Клинични симптоми и признаци за лек синдром на овариална хиперстимулация са болка в корема, повръщане, диария и леко до умерено увеличаване на яйчниците и овариални кисти. Силен синдром на овариална хиперстимулация протича в редки случаи, които могат да бъдат опасни за живота. Той се характеризира с големи кисти на яйчниците (водещи до разкъсване), асцит, често хидроторакс и увеличаване на тегло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия с OHSS (виж раздел 4.8).

Прекъсване на бременност

Вероятността от неблагоприятно протичане е по-висока при пациентки, лекувани с ФСХ, отколкото при нормално протичане, но е сравнима със случаи при жени с друг вид смущения на фертилността.

Ектопична бременност

Тъй като жени с безплодие, подлагани на асистирана репродукция и особено оплождане ин витро (IVF), често имат абнормалност на тръбите, случаите на ектопична бременност могат да бъдат увеличени. Ето защо е важно, чрез изследване с ултразвук, още в ранен стадий да бъде потвърдено, дали бременността е вътрематочна.

Неоплазми на репродуктивната система

Има съобщения за доброкачествени и злокачествени неоплазми на яйчници и други органи на репродуктивната система при жени, многократно подлагани на лечение за безплодие. Все още не е установено, дали лечението с гонадотропини увеличава риска от поява на такива тумори при безплодни жени.

Вродена малформация

Вродените малформации след технологии за асистирана репродукция (ART) може да са малко повече, отколкото при спонтанни случаи. Това може да се дължи на различия в родителските характеристики (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) и многоплодна бременност.

Случай на тромбоемболия

При жени с общопризнати рискови фактори за настъпване на тромбоемболия, като лична и фамилна обремененост, силно затлъстяване (телесен масов индекс > 30 kg/M²) или тромбофилия,



може да е повишен риска от случаи на венозна или артериална тромбоемболия, през време или след лечение с гонадотропини. При такива жени трябва да се прави добра преценка за ползата и риска от приемане на гонадотропини.

Инфекциозни заболявания

При приемане на лекарствени средства, получени от човешка урина, не може да бъде напълно изключена възможността за преминаване на инфекциозни агенти.

Това се отнася също и до неизвестни или развиващи се вируси и други патогени.

От друга страна, тази опасност се ограничава от процесите екстракция/пречистване, които включват етапи на дезактивиране/отстраняване на вируси. Тези етапи са валидирани чрез използване на съответни видове вируси и особено HIV, херпес-вирус и папилома-вирус.

До сега няма потвърждаващ клиничен опит за продукти на фолитропина, по отношение предаването на вируси, свързано с приемането на гонадотропини, екстрахирани от човешка урина.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани изследвания с ФОСТИМОН за взаимодействие с лекарствени средства при човека. Въпреки че няма клиничен опит, очаква се, че едновременното използване на ФОСТИМОН и кломифенов цитрат може да подобри фоликуларната реакция.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

ФОСТИМОН не трябва да се приема по време на бременност и лактация.

Няма съобщения за тератогенен риск при контролирано овариално стимулиране при клинично прилагане на урогонадотропини. Към днешна дата няма други сходни епидемиологични данни.

Проучвания с животни не показват тератогенен ефект.

Кърмене

През време на кърмене, отделянето на пролактин може да доведе до неблагоприятна реакция при овариално стимулиране.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за въздействие върху способността за управление на моторни средства и машини. Все пак, малко вероятно е ФОСТИМОН да оказва влияние върху възможността на пациенти да шофират и работят с машини.

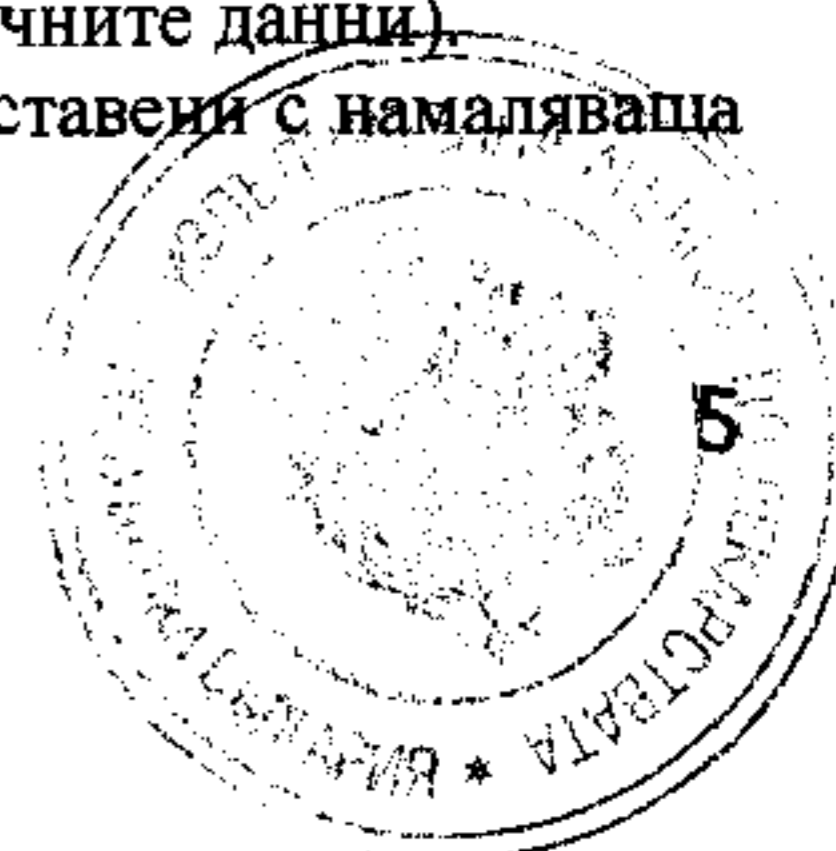
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, наблюдавани при клинични опити с ФОСТИМОН са изброени в таблицата по-долу, по системно – органна класификация. Повечето случаи са леки до умерени.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1000$); много редки ($\leq 1/10\ 000$); неизвестни (не може да се прецени от наличните данни).

Във всяка група в зависимост от честота, неблагоприятните реакции са представени с намаляваща сериозност.



За други нежелани ефекти, които могат да бъдат свързани с използването на гонадотропини като ФСХ, виж раздел 4.4.

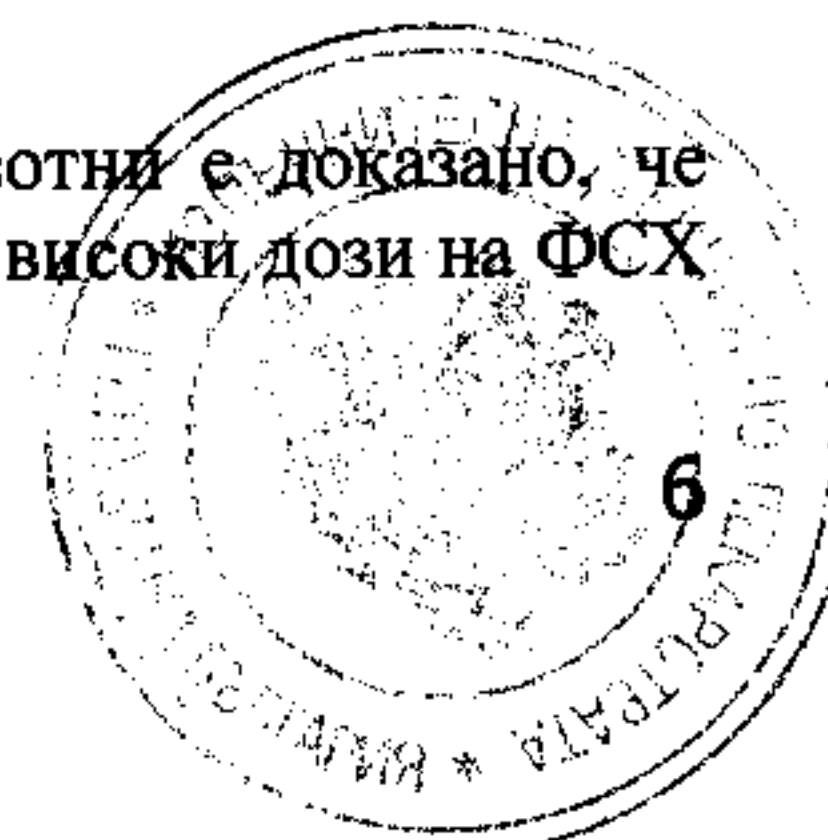
Системно – органна класификация по MeDRA	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Хипертироидизъм
Психични нарушения	Нечести	Промени в настроението
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Летаргия Виене на свят
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Задух Кръвотечение от носа
Стомашно – чревни нарушения	Чести	Запек Раздуване на корема
	Нечести	Повръщане Болка в корема Диспепсия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Зачервяване Пруритус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Цистит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Синдром на овариална хиперстимулация
	Нечести	Хипертрофия на гърдите Болки в гърдите Горещи пристъпи
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка
	Нечести	Умора
Изследвания	Нечести	Удължено време на кръвене

Локални реакции на мястото на инжектиране (болка, зачервяване и хематом) са наблюдавани рядко. В редки случаи, артериални тромбоемболии са свързани с лечение с човешки менотропини/хорион гонадотропини.

Случаи на непоносимост при терапия с гонадотропини са съпоставими със случаи при жени с други смущения във фертилността. Наблюдава се леко повишен риск от ектопична бременност и многоплодна бременност.

4.9. Предозиране

Няма данни за остра токсичност на ФСХ при човека, но при опити с животни е доказано, че острата токсичност на препарати с урогонадотропин е много ниска. Прекалено високи дози на ФСХ може да доведат до свръхстимулация на яйчниците (виж раздел 4.4).



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармацевтична терапевтична група:

Гонадотропини

АТС код: G03GA04

Активната субстанция на ФОСТИМОН представлява високо пречистен фоликуло-стимулиращ хормон (ФСХ), получен от човешки менопаузален гонадотропин (НМГ). Основният ефект при инжектиране на ФСХ е развитие и зреене на Граафови фоликули.

5.2. Фармакокинетични свойства

След мускулно или подкожно инжектиране, биологичната наличност на ФСХ е около 70 %. 72 часа след приемане, плазмените нива на ФСХ винаги са значително по-високи, отколкото основните стойности.

Литературни данни показват, че C_{max} и T_{max} на 150 IU ФСХ са $8,9 \pm 2,5$ mIU/ml, $7,7 \pm 2,1$ часа съответно. AUC е $258,6 \pm 47,9$ mIU/mlxчас. Времето на полуживот е между 30 и 40 часа.

Фармакокинетичните свойства на ФСХ при пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност не са изследвани.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват специална опасност за човека, въз основа на конвенционални изследвания за токсичност при многократно повтаряна доза, с рекомбинация на ФСХ.

Тест на Ames не показва мутагенна активност на ФСХ.

Не са провеждани изследвания за карциногенност.

При проучване за фертилност, високи дози от рекомбинация с ФСХ показват забележимо фармакологично въздействие на яйчника и други органи на гениталиите с нарушения на плодовитостта и ембрионално-феталната смъртност при плъх и заек.

ФОСТИМОН се понася добре локално при подкожно прилагане в проучване, проведено със зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах: Лактоза монохидрат

Разтворител: Стерилен разтвор на натриев хлорид 0.9% w/v.

6.2. Несъвместимости

Тъй като липсват проучвания за несъвместимост, този продукт не трябва да се смесва с други лекарствени средства.

6.3. Срок на годност

2 години.

Препоръчва се да се прилага веднага след смесване с разтворителя.

6.4. Специални условия за съхранение



Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка и да не се излага на пряка слънчева светлина.

6.5. Данни за опаковката

Прахообразен продукт във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бромобутил) и алуминиева обкатка.

Разтворител: ампула от 1 ml (стъкло тип I)

Големина на опаковката:

1 флакон ФОСТИМОН 75 IU и 1 ампула физиологичен разтвор 1 ml.

10 флакона ФОСТИМОН 75 IU и 10 ампули физиологичен разтвор 1 ml.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да се приготвя непосредствено преди инжектиране.

Всеки флакон е предназначен за еднократна употреба. Лекарственият продукт трябва да се приготвя при спазване на стерилност.

ФОСТИМОН трябва да се разтваря само в разтворителя, предвиден в опаковката.

Приготвянето на разтвора трябва да става на чисто място и ръцете да се измиват предварително.

На чиста повърхност трябва да се поставят следните материали:

- два тампона от памук, напоени със спирт (не са включени в опаковката);
- един флакон съдържащ ФОСТИМОН прах;
- една ампула разтворител;
- една спринцовка (не е включена в опаковката);
- една игла за приготвяне на разтвора за инжектиране (не е включена в опаковката);
- една игла за подкожно инжектиране (не е включена в опаковката).

Приготвяне на разтвора за инжектиране:

Отваря се ампулата с разтворителя, който представлява бистра течност.

В горната част на ампулата с разтворителя има цветна маркировка:

Тази маркировка на шийката на ампулата е предвидена специално за по-лесно отчупване. Горната част на ампулата се почуква внимателно, за отстраняване на евентуално намираща се там течност.

Ампулата се натиска силно над шийката и се отчупва, като се държи с цветната маркировка нагоре.

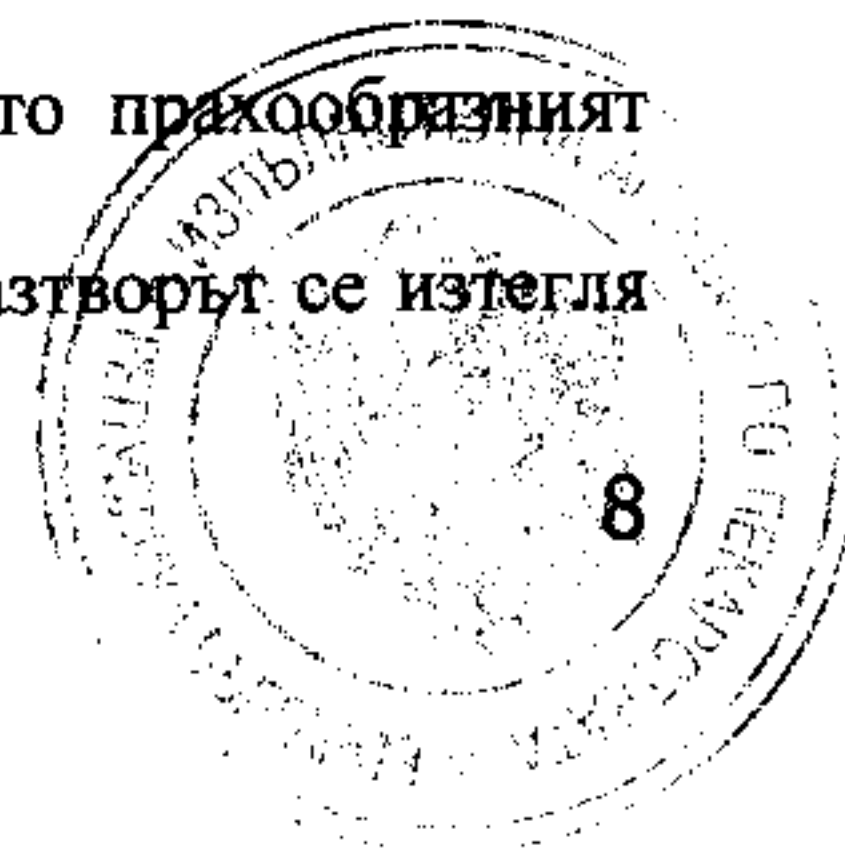
Отворената ампула се оставя внимателно на предвиденото място.

Изтегляне на разтворителя:

Поставя се иглата на спринцовката за приготвяне на разтвора. Спринцовката се държи в едната ръка, а в другата - отворената ампула с разтворителя, иглата се вкарва вътре и се изтегля цялото количество разтворител. Спринцовката се поставя много внимателно на предвиденото място, като се избягва докосване на иглата.

Приготвяне на разтвора за инжектиране:

1. Отстранява се алуминиевата обкатка от капака на флакона с ФОСТИМОН прах и гумената повърхност на капачката се дезинфекцира с памучния тампон, напоен със спирт.
2. Взема се спринцовката и разтворителят се впръсква леко във флакона с праха през гумената капачка.
3. Флаконът се разбърква внимателно чрез обръщане с ръка, докато прахообразният продукт се разтвори напълно, като се внимава да не образува пяна.
4. След като прахът се разтвори (което обикновено става веднага), разтворът се изтегля внимателно във спринцовката.



Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен.

Изхвърляне на използваните материали:

Неизползван продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (след завършване на инжектирането, всички игли и празни ампули трябва да се изхвърлят в подходящ контейнер).

7. Притежател на разрешението за употреба

IBSA Farmaceutici Italia Srl
Via Martiri di Cefalonia 2, 26900 Lodi,
Италия

8. Регистрационен номер

20030174

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

23.04.2004

10. Дата на актуализиране на текста

Септември 2008г.

