

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
 Код на код. № 20090175  
 Регистрационен № B6/MH/Mb-52757  
 Дата на издаване 22.12.2020

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**FOSTIMON 150 IU powder and solvent for solution for injection**  
**ФОСТИМОН 150 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 150 IU Урофолитропин /Urofollitropin/ - (Фоликулостимулиращ хормон ФСХ). 1 ml разтвор съдържа 150 IU Урофолитропин.

За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

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

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

- Ановулация (включително поликистозен овариален синдром, ПКОС) при жени, които не реагират на лечение с кломифен цитрат.
- Контролирана овариална хиперстимулация за предизвикване стимулация на мултиплиени 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 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 човешки хорионгонадотропин (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 увеличават до 225 IU (до 75 IU), за предпочитане на интервали от 7 до 14 дни, за постигане на подходяща, до 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 следващото менструално кървене /вж. 4.4/. Следващият цикъл на лечение се подновява с доза, по-ниска от предишния цикъл.

Максималната дневна доза ФСХ обикновено не превишава 225 IU.

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

След като се получи идеален отговор, 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 контакт в деня на инжектиране на hCG и на следващия ден.

Също така, може да се проведе вътрематочна инсеминация.

- **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 агонист на гонадотропин-освобождаващия хормон (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 фоликули. 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 отговора 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 и/или изследване с ултразвук), като дозата се регулира в съответствие с реакцията на пациентката (обикновено не по-висока от 450 IU дневно). Подходящо развитие на фоликули обикновено се постига средно около десетия ден на лечението (5 до 20 дни).

След получаване на оптимален отговор, се прилага еднократно инжектиране на 5000 IU до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната инжекция ФОСТИМОН, за да се предизвика окончателно узряване на фоликулите.

Пунктирането на яйцеклетки се провежда 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 болезнено инжектиране или изтичане от мястото на инжекцията, **ФОСТИМОН** трябва да се въведе бавно мускулно или подкожно. Мястото на 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 някое 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 ефективен отговор, 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.

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 на лечението трябва да се прецени дали то е подходящо за конкретния случай на безплодие на двойката 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 трансферираните ембриони. При пациентки с проведено лечение за предизвикване на овулация, вероятността за многоплодна бременност и раждане е по-голяма, в сравнение с естественото зачеване. Преобладаващите многоплодни бременности са с близнаци. За намаляване до минимум опасността от многоплодна бременност, се препоръчва внимателно проследяване на отговора на яйчниците към стимулацията.

#### Нежелана овариална хиперстимулация



При лечението на пациентки, преди започване и на равни интервали по време на лечението, трябва да се прави оценка за развитието на фоликулите чрез изследване с ултразвук и определяне нивата на естрадиол.

Освен развитието на голям брой фоликули, концентрацията на естрадиол 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 асистирани 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 – Ovarian 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 телло. В редки случаи може да настъпи венозна или артериална тромбоемболия с OHSS (виж раздел 4.8).

#### **Прекъсване на бременност**

Вероятността от спонтанен аборт е по-висока при пациентки, лекувани с Урофолитропин, отколкото при останалите, но е сравнима със случаи при жени с други проблеми с фертилитета.

#### **Ектопична бременност**

Тъй като жени с безплодие, подлагани на асистирана репродукция и особено оплождане ин витро (IVF), често имат тубарни аномалии, случаите на ектопична бременност могат да бъдат по-чести. 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 медикаментозни режими за лечение на безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава риска от поява на такива тумори при жени с безплодие.

#### **Вродени малформации**

Процентът на вродените малформации след технологии за асистирана репродукция (ART) може да е леко завишен, отколкото при спонтанно зачеване. Това може да се дължи на различни родителски 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 (Индекс телесна маса  $> 30 \text{ kg/M}^2$ ) или тромбофилия, може да е повишен риска от случай на венозна или артериална тромбоемболия, през време или след лечение с гонадотропини. При такива жени трябва да се прави добра преценка за полза и риска от приемане на гонадотропини.



## **Инфекциозни заболявания**

При приемане на лекарствени продукти, 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 моделни вируси и особено HIV, херпесен вирус и човешки папилома вирус.

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

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в приготвения разтвор, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **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 кломифен цитрат може да подобри фоликуларната реакция.

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **Бременност**

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

Няма съобщения за тератогенен риск при контролирана овариална хиперстимулация при клинично прилагане на уринарни гонадотропини. 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 овариална стимулация.

### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

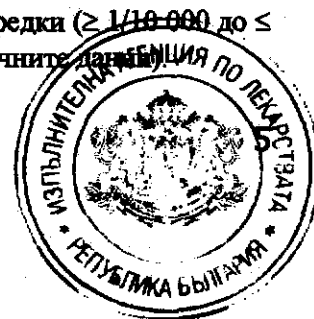
Не са провеждани изследвания за въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, малко вероятно е ФОСТИМОН да оказва влияние върху възможността на пациенти да шофират и работят с машини.

### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежелани реакции, наблюдавани при клинични опити с ФОСТИМОН са изброени в таблицата по-долу, по системно – органична 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 реакции, които могат да бъдат свързани с използването на гонадотропини като урофолитропин, виж раздел 4.4.

Системно – органична класификация по MedDRA	Честота	Нежелана лекарствена реакция (предпочитан термин за MedDRA)
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/хорионгонадотропини.

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 Урофолитропин при човека, но при опити с животни е доказано, че острата токсичност на препарати с уринарен гонадотропин е много ниска. Прекалено високи дози могат да доведат до хиперстимулация на яйчниците (виж раздел 4.4).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гонадотропини  
АТС код: G03GA04

Активната субстанция на ФОСТИМОН представлява високопречистен Урофолитропин (фоликуло-стимулиращ хормон - ФСХ), получен от човешки менопаузален гонадотропин (HMG). Основният ефект при инжектиране на Урофолитропин 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 съответно  $8,9 \pm 2,5$  mlU/ml и  $7,7 \pm 2,1$  часа. AUC е  $258,6 \pm 47,9$  mlU/ml x час. 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 показват специална опасност за човека, въз основа на конвенционални изследвания за токсичност при многократно повтаряна доза, с рекомбинантен ФСХ.

Тест на Ames не показва мутагенна активност на ФСХ.

Не са провеждани изследвания за карциногенност.

При проучване за фертилност, високи дози рекомбинантен ФСХ са показали значим фармакологичен ефект върху яйчника и други генитални органи, водещо до намаляване на фертилността и повишена ембрио-фетална смъртност при плъх и заек.

ФОСТИМОН е показал добра поносимост локално след подкожно приложение при проучване, проведено със зайци.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Прах: Лактоза монохидрат

Разтворител: вода за инжекции, натриев хлорид

### 6.2. Несъвместимости

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

### 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. Вид и съдържание на опаковката

Прахообразен продукт във флакон от стъкло тип I, затворен с гумена запушалка, фиксирана с капачка (алуминий и пластмаса) + 1 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), снабдена със запушалка (изопрен и бромобутил) и бутало (бромобутил) + 1 игла за разтваряне/интрамускулно инжектиране и 1 игла за подкожно инжектиране. Тези 4 елемента са опаковани в блистер (ПВЦ).

Опаковката съдържа 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка, 1 игла за разтваряне/интрамускулно инжектиране и 1 игла за подкожно инжектиране.

#### 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 чиста повърхност и ръцете да се измиват предварително.

На чиста повърхност трябва да се поставят следните материали:

- два памучни тампона, напоени със спирт (не са включени в опаковката);
- един флакон съдържащ ФОСТИМОН прах;
- една предварително напълнена спринцовка с разтворител;
- една игла за приготвяне на разтвора и за интрамускулно инжектиране;
- една игла за подкожно инжектиране.

#### Приготвяне на разтвора за инжектиране:

Отстранете капачката от предварително напълнената спринцовка, поставете иглата за разтваряне (дългата игла) на спринцовката.

Отстранете капачката на алуминиевото покритие от флакона, съдържащ ФОСТИМОН прах и дезинфекцирайте гумената площ на запушалката с памучен тампон, напоен със спирт.

Вземете спринцовката и бавно инжектирайте разтворителя във флакона с праха през гумената запушалка.

Внимателно търкаляйте флакона между ръцете, докато прахообразният продукт се разтвори напълно, като внимавате да не се образува пяна.

След като прахът се разтвори (което обикновено става веднага), разтворът се изтегля внимателно в спринцовката. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен.

Иглата на спринцовката се сменя с тънката къса игла за подкожно инжектиране.

След инжектиране всички използвани материали се изхвърлят.





Неизползван продукт или отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (след завършване на инжектирането, всички игли и празни опаковки 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**

20040175

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

23.04.2004

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/ 2020г.

