

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ:**

Fostimon® 75 IE/ml прашок и расворувач за раствор за инјекции

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ:

1 вијала содржи 75 IE urofollitropin (фоликуло- стимулирачки хормон FSH)
1 ml раствор содржи 75 IE urofollitropin

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и растворувач за раствор за инјекции

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ**

- Ановулација (вклучително и полицистичен оваријален синдром , PCOS) кај жени кои не реагираат на терапија со clomiphene citrate.
- Контролирана оваријална хиперстимулација за индуцирање на развој на мултипли фоликули при асистирани репродуктивна технологија како *in vitro* фертилизација (IVF), гаметен интра-фалопијален трансфер (GIFT) и зиготен интра-фалопијален трансфер (ZIFT).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА ДАВАЊЕ

Терапијата со FOSTIMON треба да се изведува под надзор на гинеколог со искуство во третман на проблемите на инфертилитет. Во терапијата со егзогени гонадотропини постојат големи интер и интра-индивидуални варијации во одговорот на овариумите при што е невозможно да се одреди една униформна шема на дозирање. Дозирањето треба да се прилагоди индивидуално според реакцијата на терапијата (ехо преглед или одредување на концентрациите на естрадиол во крвта).

Дозирање

- **Ановулација (вклучително и PCOS):**

Целта на третманот со FOSTIMON е развој на единечен Graaf-ов фоликул од кој ќе се ослободи јајце клетка по апликација на hCG. FOSTIMON се аплицира еднаш дневно со инјекција. Кај пациентки со менструација терапијата треба да започне во првите 7 дена од менструалниот циклус.

Најчесто терапијата се започнува со 75 до 150 IE FOSTIMON на ден и дозата се зголемува до 37.5 IE (до 75 IE) во интервали од 7 или 14 дена со цел да се постигне потребниот одговор и да се избегне преголема стимулација .

Дозирањето треба да се прилагоди индивидуално според реакцијата на овариумите на терапијата (ехо преглед или одредување на концентрациите на естрадиол во крвта).



Дневната доза се одржува до постигнување на пре-овулациони услови, најчесто за 7 до 14 дена терапија по што терапијата со FOSTIMON се прекинува и се продолжува со хуман гонадотропин-hCG.

Препорачаната дневна доза треба да се намали ако бројот на стимулирани фоликули е премногу голем или концентрацијата на естрогени е висока (за двапати повисока концентрација два или три дена). Ако се формираат повеќе пре-овулаторни фоликули поголеми од 14 mm (ризик за мултипла гестација) не треба да се дава хуман гонадотропин. Пациентката треба да се советува да применува бариерен метод на контрацепција или да се воздржува од коитус до следното менструално крварење. Терапијата треба да се продолжи следниот месец со пониска дневна доза.

Максимална препорачана дневна доза FSH несмее да е повисока од 225 IE.

Ако пациентката не реагира на терапија по 4 неделен третман, во следниот циклус терапијата треба да се продолжи со повисока доза.

По постигнување на идеален одговор се дава единечна инјекција hCG од 5000 до 10000 IE 24 до 48 часа по последната инјекција FOSTIMON. Се препорачува сексуален однос на денот на апликацијата на инјекцијата со hCG како и следниот ден.

▪ **Контролирана оваријална хиперстимулација при ART**

Надолната стимулација на хипофизата со цел да се супримира ендогениот пик на LH и да се контролираат базалните вредности на LH денес се постигнува со апликација на агонисти на гонадотропин ослободувачки хормон (GnRH агонист).

Терапијата со FOSTIMON започнува две недели по терапијата со агонистот и паралелно се продолжува до постигнување на соодветен фоликуларен одговор.

Како алтернативен начин на терапија од 2-от или 3-от ден од менструалниот циклус се започнува со 150 до 225 IE FSH на ден се до постигнување на соодветен фоликуларен одговор со прилагодување на дневната доза соодветно според индивидуалната реакција на терапија (не се препорачуваат повисоки дози од 450 IE FSH на ден). Задоволителен фоликуларен раст во просек најчесто се постигнува по десетиот ден од терапијата (5 до 20 ден).

По постигнување на идеален одговор се дава единечна инјекција hCG од 5000 до 10000 IE 24 до 48 часа по последната инјекција FOSTIMON.

Ооцитите се собираат по 34-35 часа.

Начин на апликација

FOSTIMON е наменет за интрамускулна или субкутана апликација.

Прашокот се приготвува пред апликацијата со растворање со приложениот растворувач.

За да се намали болката при апликација инјекцијата треба да се дава поспоро. Местото на инјектирање при субкутана апликација треба да се менува за да се избегне липоатрофија. Неискористениот раствор треба да се фрли.

Пациентката може самостојно да ги аплицира инјекциите откако докторот ќе и го објасни правилниот начин за апликација.



4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Пречувствителност кон FSH или кон некој од екципиенсите
- Оваријално зголемување или цисти кои не се поврзани со полицистичен оваријален синдром
- Генитално крварење од непозната причина
- Оваријален, утерин или карцином на дојките
- Хипофизни тумори или тумори во хипоталамусот.

Не се препорачува терапија со FOSTIMON ако не може да се постигне соодветен одговор на терапијата на пр.:

- Примарно нереактивни овариуми
- Малформации на сексуалните органи кои се проблем за забременување
- Фиброидни тумори на утерусот некомпатибилни со бременост

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Самоинјектирањето со FOSTIMON треба да го изведуваат само мотивирани, обучени и добро информирани пациентки. Пред само-инјектирањето на пациентките треба да им се покаже како да ја аплицираат субкутаната инјекција и како да го приготват растворот за инјектирање. Апликацијата на првата инјекција треба да се изведе во присуство на доктор.

Кај пациентките со позната пречувствителност на гонадотропини можна е појава на анафилактични реакции. Кај овие пациентки првата инјекција FOSTIMON треба да ја аплицира доктор во просторија со услови за кардио-пулмонална ресусцитација.

Пред почетокот на терапијата треба да се направи проценка на обата партнера и да се процени дали постојат можни контраиндикации за бременост. Пациентката треба да се испита дали постојат заболувања кои претходно треба да се лекуваат како хипотироидизам, аденокортикален недостаток, хиперпролактинемија, хипофизни или хипоталамични тумори.

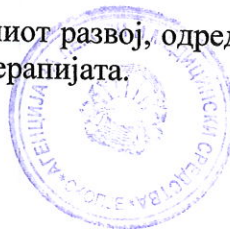
Мултипла бременост

Кај пациентките кај кои целта е индукција на овулација можноста за појава на мултипла бременост е повисока во компарација со жени кои забремениле по природен пат. Најчесто мултиплата бременост е близначка бременост. За да се минимизира ризикот за мултипла бременост се препорачува контрола на оваријалната реакција кај жената.

Оваријална хиперстимулација

Ако во текот на терапијата се забележи синдром на оваријална хиперстимулација (абдоминална болка, гадење, дијареа, зголемување на овариумите, оваријални цисти, двојно повисоки дневни концентрации на естрадиол два или три последователни дена) терапијата со FOSTIMON треба да се прекине и терапијата да се продолжи во следниот менструален циклус. Во потешките случаи можна е појава на оваријални цисти (склони кон руптура), асцит, хидроторакс и зголемување на телесната тежина. Со синдромот на оваријална хиперстимулација поврзана е појава на венски и артериски тромбоемболизам.

Кај сите пациентки се препорачува контрола на фоликуларниот развој, одредување на концентрацијата на естрадиол пред почетокот и во текот на терапијата.



Прекин на бременоста

Инциденцата на спонтани абортуси кај оваа група на пациентки е повисока во компарација со жени кои нормално забремениле, но е компатибилна со инциденцата кај жени со други пореметувања на фертилитетот.

Ектопична бременост

Инциденцата на ектопична бременост е повисока кај групата на пациентки кои веќе имаат тубарни абнормалности и кај кои е неопходна асистирани репродукција особено in vitro. Се препорачува ехо контрола уште во раната бременост.

Неоплазми на репродуктивниот систем

Кај жени кои биле подолго лекувани за инфертилитет забележана е почеста појава на неоплазматични бенигни и малигни промени. Засега не е познато дали гонадотропините го зголемуваат ризикот за појава на тумори кај жени кои не можат да забременат.

Конгенишални малформации

Преваленцата на конгенишални малформации е повисока кај жени подложни на асистирани репродукција. Се претпоставува дека ова се должи на возраста на родителите, спермалните карактеристики и мултиплата бременост.

Тромбемболија

Кај жените со позитивна лична и фамилијарна анамнеза, зголемена телесна тежина (Body Mass Index > 30 kg/m²) или тромбофилија ризикот за појава на венска или артериска тромбемболија при терапија со гонадотропини е повисок. Пред почетокот на терапијата со гонадотропини кај овие жени мора да се направи проценка на ризикот од терапијата во однос на користа.

Инфективни заболувања

Кај препаратите приготвени со човечка урина не може да се исклучи ризикот за трансмисија на инфективни болести. Ова се однесува на непознатите или нови вируси и други патогени.

Сепак ризикот е лимитиран со екстракцијата/процесите на пурификација кои вклучуваат вирусна инаktivација/одстранување. Овие процеси се валидирани со користење на модели на вируси како и HIV, Herpesvirus и Papillomavirus.

Досега клиничкото искуство по апликација на гонадотропини од хумана урина е охрабрувачко за немање на вирусна трансмисија.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Не се направени испитувања на луѓе за позначајни интеракции на FOSTIMON. Се смета дека истовремената апликација на FOSTIMON и Clomiphene citrate може да ја засили оваријалната реакција.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ЛАКТАЦИЈА

Бременост

Не се препорачува употреба на FOSTIMON при бременост и лактација.



Не се забележани тератогени ефекти при употреба на уринарни гонадотропини кај жени со контролирана оваријална стимулација. Во испитувањата на животни не се забележани тератогени ефекти.

Лактација

При лактацијата секрецијата на пролактин оневозможува оваријална стимулација

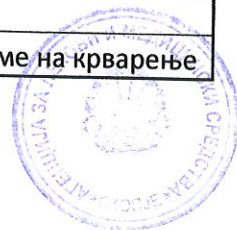
4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА НА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Во тек на терапијата со FOSTIMON не се очекува влијание врз способноста на возење или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства пријавени во клиничките испитувања со FOSTIMON се лесни до умерени по тежина. Во табелата се класифицирани според системи и фреквенцијата како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $\leq 1/100$); ретки ($\geq 1/10.0000$ до $\leq 1/1.000$); многу ретки ($\leq 1/10.000$).

MedDRA System Organ Class	Фреквенција	Забележано несакано дејство
Ендокрин систем	невообичаени	хипертироидизам
Психијатриски промени	невообичаени	промени во расположението
Промени во нервниот систем	чести	главоболка
	невообичаени	летаргија вртоглавица
Респираторен систем	невообичаени	диспнеа епистаксис
Гастроинтестинален систем	чести	опстипација абдоминална дистензија
	невообичаени	гадење абдоминална болка диспепсија
Промени на кожа и поткожното ткиво	невообичаени	еритема пруритус
Ренален систем	невообичаени	цистит
Репродуктивен систем и промени на дојките	чести	синдром на оваријална хиперстимулација
	невообичаени	хипертрофија на дојките болки во дојките топли бранови
Општи промени и промени на местото на апликација	чести	болка
	невообичаени	несвестица
Испитувања	невообичаени	продолгирано време на крварење



На местото на апликација можна е појава на болка, црвенило и хематом (ретко се забележува).

При апликација на хумани менотрофини/хорионски гонадотропини можна е појава на артериски тромбоемболизам.

Инциденцата на спонтани абортуси е компатибилна со инциденцата за жени со други проблеми во затруднувањето. Постои ризик за појава на ектопична бременост и мултипла гестација.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Нема податоци за акутна токсичност на препаратот врз луѓе. Акутната токсичност на уринарни гонадотропини кај животните се многу ниски. Високите дози на FSH доведуваат до оваријална хиперстимулација.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотераписка група:
Гонадотропини
АТС код: G03GA04

Активната супстанца на FOSTIMON е високо пурифициран фоликулостимулирачки хормон (FSH) добиен од Хуманиот Менопаузален Гонадотропин (HMG). Главното дејство на FSH е развој и матурација на де Графовиот фоликул.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ ОСОБЕНОСТИ

По интрамускулна или субкутана инјекција биорасположливоста на FSH е околу 70%. 72 часа по апликацијата плазматските вредности на FSH се сигнификантно повисоки од базалните. Во литературата C_{max} и T_{max} на 150 IE uFSH се 8.9 ± 2.5 mIE/ml, 7.7 ± 2.1 часа соодветно, AUC е 258.6 ± 47.9 mIE/ml x час.

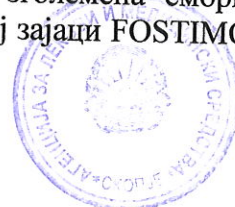
Полуживотот на елиминација е меѓу 30 и 40 часа.

Карактеристиките за FSH кај пациенти со ренални или хепатални пореметувања не се испитувани.

5.3 ПРЕДКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Не е забележана посебна опасност за луѓето во конвенционалните испитувања за токсичност по повеќекратни дози со рекомбинантен FSH.

По Ames-овиот тест не е забележана мутагена активност. Не се направени испитувања за карциногеност. Во испитувањата за фертилност по давање на високи дози на рекомбинантен FSH забележани се фармаколошки ефекти на овариумите и на другите генитални органи кои доведуваат до намалена фертилност и зголемена ембрио-фетална смртност кај стаорци и зајаци. По субкутана апликација кај зајаци FOSTIMON добро се поднесувал.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**6.1 ЛИСТА НА ЕКЦИПИЕНСИ**

Прашок: lactose monohydrate

Растворувач: вода за инјекции, sodium chloride

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се препорачува мешање на препаратот со други лекови.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

2 години.

По растворање препаратот треба веднаш да се употреби.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

На собна температура (25°C) заштитен од надворешна светлина.

6.5 ПАКУВАЊЕ

1 вијала со 1 ампула со растворувач (1 ml) во картонско пакување

10 вијали со 10 ампули со растворувач (1 ml) во картонско пакување.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА/РАКУВАЊЕ

Растворот се приготвува пред употреба. Секоја вијала е за единечна употреба.

Растворот мора да се приготви во асептични услови со растворувачот од пакувањето.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО**7.1 ПРОИЗВОДИТЕЛ**

IBSA Institut Biochimique S.A.

Via al Ponte 13

6903 Lugano (Switzerland)

7.2 ЗАСТАПНИК

СВН д.о.о

Анкарска 23

Скопје, Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

/

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2017 година

