ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФОСТИМОН

(FOSTIMON®)

Склад: 1 флакон містить:

діюча речовина: урофолітропіну 75 МО або 150 МО;

допоміжна речовина: лактози, моногідрат.

1 ампула з 1 мл розчинника містить:

діюча речовина: натрію хлориду 9 мг;

допоміжна речовина: вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована пориста маса білого кольору у флаконах; розчинник – прозорий і безбарвний розчин, вільний від видимих механічних включень.

Фармакотерапевтична група.

Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції. Гонадотропні гормони.

Код АТХ G03G A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Урофолітропін – гонадотропний гормон, аналог фолікулостимулюючого гормону. Урофолітропін є високоочищеним препаратом сечового фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), виділеного з сечі жінок у період постменопаузи. ФСГ стимулює зростання і розвиток фолікулів, а також продукування гонадотропних стероїдів у жінок, які не страждають на первинну дисфункцію яєчників. Стимулює ріст і дозрівання фолікулів яєчника, підвищує рівень естрогенів, стимулює проліферацію ендометрія. Не чинить лютеїнізуючої дії.

Згідно з даними клінічних випробувань, фармакодинамічні ефекти урофолітропіну не відрізняються від ефектів рекомбінантного ФСГ при такому ж способі введення. Після

підшкірного введення урофолітропін спричиняє таку ж реакцію з боку фолікулів, утворення таких же пікових концентрацій естрадіолу і кількість дозріваючих і зрілих ооцитів, як і при застосуванні рекомбінантного ФСГ без відмінностей у сумарній дозі і тривалості лікування.

Застосування урофолітропіну зазвичай розпочинають після застосування хоріонічного гонатропного гормону (ХГГ) для індукції кінцевого етапу дозрівання фолікула та овуляції.

Фармакокінетика.

Біодоступність становить 70 %. Після внутрішньом'язового введення препарат зв'язується з рецепторами фолікулів яєчників, а невелика кількість з'являється у сечі проксимальних канальців нирок. Після одноразового підшкірного введення абсорбція урофолітропіну є тривалішою, ніж після внутрішньом'язового введення.

Під час дослідження у жінок, яким проводять репродуктивну методику запліднення *in vitro* (IVF*)*, після підшкірного введення препарату 225 МО на добу протягом 7 днів (з індивідуальним коригуванням дози) були отримані максимальні концентрації 23,4 пг/мл (± 8,8 пг/мл).

Період напіввиведення становить 30–40 годин. Після внутрішньом'язового введення однієї дози урофолітропіну приблизно 8 % дози виводиться із сечею в незміненому стані.

Після внутрішньом'язового або підшкірного введення біодоступність ФСГ становить приблизно 70–75 %, виведення з організму здійснюється у два етапи. На першому етапі напіврозпад становить 4 години, на другому – приблизно 70 годин.

Таким чином, 72 години після введення рівень ФСГ в плазмі крові значно нижчий, ніж до введення.

Ниркова екскреція ФСГ незначна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ановуляторний цикл (у т. ч. синдром полікістозних яєчників) у жінок, нечутливих до лікування кломіфену цитратом; проведення допоміжних репродуктивних технологій (ART).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до фолікулостимулюючого гормону або до інших компонентів препарату; високий рівень фолікулостимулюючого гормону при первинній яєчниковій недостатності; збільшення яєчників або наявність кіст (за винятком синдрому полікістозних яєчників); гінекологічні кровотечі неясної етіології; рак яєчника, матки або молочної залози; пухлини гіпофіза та гіпоталамуса; патологія щитовидної залози та надниркових залоз у стадії декомпенсації; безпліддя, не пов'язане з порушенням функції яєчників, метрорагія; передчасна менопауза; безпліддя з порушенням розвитку нормального фолікула (наприклад, при патології маткових труб або шийки матки), крім випадків участі у програмах допоміжних

репродуктивних технологій; гіпергонадотропна недостатність яєчників; гіперпролактинемія; призначення ХГГ у разі підозри на синдром гіперстимуляції яєчників, тобто у разі простої фолікулярної стимуляції: рівень естрадіолу плазми ≥ 4 пмоль/мл (≥ 1100 пг/мл) та/або за наявності 3 або більше фолікулів діаметром ≥ 16 мм; у разі множинної фолікулярної стимуляції (програми допоміжних репродуктивних технологій): рівень естрадіолу плазми крові ≥ 11 пмоль/мл (≥ 3000 пг/мл) за наявності 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм.

Вагітність, період годування груддю.

Фостимон не призначають у випадках, при яких ефективної відповіді не може бути:

– первинна яєчникова недостатність;

– патологія розвитку або ураження статевих органів, несумісні з вагітністю;

– фіброзні пухлини матки, несумісні з вагітністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні Фостимону та кломіфену цитрату можливе потенціювання реакції з боку фолікулів. Одночасне застосування з агоністами гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) може індукувати десенситизацію гіпофіза (необхідно збільшити дозу Фостимону для отримання адекватної реакції з боку яєчників).

Про взаємодію з іншими лікарськими засобами дотепер не повідомлялося, проте не слід змішувати Фостимон в одному шприці з іншими препаратами.

Особливості застосування.

Препарат вводять під наглядом лікаря у відповідній медичній установі. Вводити Фостимон самостійно можна дозволити тільки у разі нагальної потреби добре обізнаним і підготовленим пацієнтам.

У клінічних дослідженнях Фостимону не було виявлено випадків підвищеної чутливості. Проте у пацієнток зі встановленою підвищеною чутливістю на застосування інших гонадотропінів можливі анафілактичні реакції. Таким пацієнтам першу ін’єкцію Фостимону проводять під контролем лікаря у медичному закладі, де є відділення кардіопульмональної реанімації.

Перед початком лікування необхідно перевірити фертильність партнера.

Перед початком лікування слід визначитися, чи відповідає Фостимон виду безпліддя у пари, і врахувати всі протипоказання для вагітності.

Перед початком застосування Фостимону слід провести лікування гіпотиреозу, гіперпролактинемії, пухлин гіпофіза або гіпоталамуса.

Інфекційні захворювання

При застосуванні лікарських засобів, отриманих з сечі людини, не може бути повністю виключена можливість передачі інфекційних агентів. Це стосується невідомих та відомих

вірусів та патогенів. Однак цей ризик обмежується процесом екстракції/очищення, що включає етапи вірусної інактивації/видалення. Ці етапи були перевірені з використанням моделей вірусів, зокрема вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусу герпесу та папіломавірусу.

На сьогодні відсутній досвід передачі вірусів при введенні гонадотропінів, отриманих з сечі людини.

Гінекологічний огляд при збільшенні яєчників проводять дуже обережно, щоб запобігти розриву кіст яєчників.

Після стимуляції дозрівання фолікулів та овуляції підвищується можливість виникнення багатоплідної вагітності при природному зачатті. У разі проведення штучного зачаття можливість виникнення багатоплідної вагітності залежить від кількості введених ооцитів.

Рекомендується проводити моніторинг оваріальної відповіді за допомогою ультразвуку до і під час стимуляції циклу, особливо у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників.

При захворюванні маткових труб можливе виникнення ектопічної вагітності. Частота ранніх і мимовільних викиднів під час вагітності, яка настала після лікування Фостимоном, вища, ніж у здорових пацієнток.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)

У пацієнток, які зазнають стимуляції фолікулярного росту, можливий розвиток гіперстимуляції. Фостимон і хоріонічний гонадотропін людини необхідно вводити у правильному дозуванні, щоб уникнути гіперстимуляції яєчників і багатоплідної вагітності.

При лікуванні пацієнток потрібно проводити ультразвукову оцінку розвитку фолікулів та визначати рівень естрадіолу до початку лікування та через регулярні проміжки часу під час лікування. Крім розвитку великої кількості фолікулів, може дуже швидко зростати рівень естрадіолу, наприклад, більше ніж щоденне подвоєння протягом 2 або 3 днів поспіль, що може призвести до надмірно високих значень. Діагноз гіперстимуляції яєчників підтверджується за допомогою ультразвукового дослідження. Якщо це небажана гіперстимуляція яєчників (тобто не контрольована гіперстимуляція яєчників при проведенні медикаментозних програм з лікування безпліддя), застосування препарату потрібно припинити. У цьому випадку потрібно уникати вагітності та відмовитися від введення хоріонічного гонадотропіну (ХГТ), оскільки на додаток до множинної овуляції це може спричиняти синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ).

Клінічні ознаки та симптоми від легкого до помірного синдрому гіперстимуляції яєчників: біль у животі та ділянці таза, нудота, діарея, здуття живота, помірне збільшення яєчників та кіст яєчників. Рідко можливий розвиток тяжкого, небезпечного для життя синдрому гіперстимуляції яєчників, що може проявлятися великими кістами яєчників (схильними до розриву з подальшим розвитком перитоніту), асцитом з гідротораксом або без нього і порушенням гемодинаміки, збільшенням маси тіла. У рідкісних випадках спостерігався СГЯ із гострою гіпертрофією яєчників. Він може призвести до зсуву рідини в черевній та грудній порожнині, а також до венозної або артеріальної тромбоемболії. У рідкісних випадках останнє також може виникати незалежно від синдрому гіперстимуляції яєчників.

Симптоми гіперстимуляції яєчників зазвичай виникають через 1–2 тижні після введення ХГТ. Тому за пацієнтом слід спостерігати ще не менше 2 тижнів після останньої ін’єкції. Якщо симптоми проявляються через 3 тижні або більше після закінчення лікування, слід також

враховувати неминучий викидень або позаматкову вагітність.

У випадках помірної гіперстимуляції зазвичай достатньо спостереження за пацієнтом. У разі розвитку асциту або тяжких ускладнень пацієнта необхідно госпіталізувати і контролювати гемодинаміку та електролітний статус.

Ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників у жінок у період здійснення суперовуляції може бути знижено, якщо вміст усіх фолікулів аспірується до настання овуляції. Синдром гіперстимуляції яєчників може спричинити утворення великих оваріальних кіст. Надвелика оваріальна відповідь на лікування рідко спричиняє гіперстимуляцію до моменту призначення хоріонічного гонадотропіну (ХГТ) для включення овуляції. Таким чином, доцільно відмовитися від введення ХГТ і рекомендувати пацієнтці утриматися від статевого акту або використовувати бар'єрні методи контрацепції хоча б протягом 4 днів.

У пацієнток, які лікуються Фостимоном, відсоток випадків спонтанного переривання вагітності вищий, ніж у звичайних жінок, однак збігається з аналогічним відсотком у жінок із порушенням фертильності.

Надмірна естрогенна реакція, викликана препаратом, як правило, не спричиняє симптомів гіперстимуляції.

Новоутворення репродуктивних органів

У жінок, які неодноразово отримували медикаментозне лікування з приводу безпліддя, повідомлялося про розвиток як доброякісних, так і злоякісних новоутворень яєчників та інших органів репродуктивної системи. На сьогодні ще не з'ясований зв'язок між лікуванням із застосуванням гонадотропіну і початковою схильністю до новоутворень у жінок, які страждають на безпліддя.

Вроджені вади розвитку

Немає даних про підвищений ризик вроджених вад розвитку плода у порівнянні з таким при спонтанній вагітності.

Поширеність вроджених вад розвитку плода у жінок після проведення програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) може трохи перевищувати кількість вад при природному зачатті. Вважається, що це може бути результатом індивідуальних особливостей батьків (наприклад вік матері, характеристики сперми) та багатоплідної вагітності.

Тромбоемболічні порушення

У жінок з підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних станів, зважаючи на спадкову схильність, істотне ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м^2) або тромбофілії, можуть розвиватися венозні або артеріальні тромбоемболічні порушення як під час, так і після закінчення лікування гонадотропіном. Слід зазначити, що сама по собі вагітність також несе підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень.

У пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень при застосуванні препарату Фостимон необхідно регулярно контролювати протромбіновий час та активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ).

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-

галактозної мальабсорбції.

Необхідно проводити ендокринологічне та клінічне обстеження кожен день протягом усього курсу лікування та протягом 2 тижнів після.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Результати дослідів на тваринах та досвід застосування Фостимону людині свідчать про наявність ризику для плода, тому препарат протипоказаний до застосування під час вагітності. Невідомо, чи виділяється ФСГ із грудним молоком і як він може впливати на дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні. Препарат протипоказаний у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає повідомлень щодо дослідження впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози**.*

Оптимальну дозу та тривалість лікування визначають за результатами ультразвукового обстеження яєчників, дослідження рівня естрогенів у крові та сечі, а також клінічного спостереження.

Ановуляторний цикл (у т. ч. синдром полікістозних яєчників)

Фостимон вводять жінкам у дозі 75–150 МО на добу у перші 7 днів циклу під час менструації (можна 1 раз на добу). Лікування можна розпочинати з дози 37,5 МО зі збільшенням при необхідності до 75 МО. Добова доза не має перевищувати 225 МО. Інтервал між курсами – 7 або 14 днів. Якщо немає адекватної відповіді після 4 тижнів лікування, слід у наступному циклі поновити введення препарату у дозі, більшій, ніж у попередньому циклі, але не перевищувати вищу добову дозу – 450 МО. Відповідь на лікування оцінюють за розміром фолікула (вимірюється ультразвуком) і/або концентрацією естрогену.

При отриманні достатньої відповіді через 24–48 годин після введення останньої дози препарату вводять хоріонічний гонадотропін у дозі 5000–10000 МО. У день ін’єкції хоріонічного гонадотропіну пацієнтці рекомендується здійснити статевий акт і повторити його наступного дня.

Жінки, яким проводять контрольовану овариальну стимуляцію при використанні допоміжних репродуктивних методик, наприклад IVF (запліднення in vitro), GIFT (перенесення гамет у маткові труби) і ZIFT (перенесення зигот у маткові труби), для настання запліднення (стимуляція росту множинних фолікулів).

Фостимон вводять у дозі 150–225 МО на добу, починаючи з другого-третього дня циклу.

Лікування продовжують до моменту достатнього розвитку фолікула. Ступінь розвитку фолікула оцінюють за концентрацією естрогена у плазмі крові та/або за допомогою ультразвукового контролю. Дозу визначають індивідуально, не перевищуючи 450 МО препарату на добу. Розвиток фолікула досягається в середньому на 10-й день лікування (протягом 5–20 днів).

Через 24–48 годин після введення останньої дози препарату вводять хоріонічний гонадотропін у дозі 5000–10000 МО для стимуляції розриву фолікула.

Розчин для ін'єкції готують безпосередньо перед застосуванням. Вводять внутрішньом'язово або підшкірно.

Діти.

Препарат не застосовують дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Гонадотропіни мають дуже низьку гостру токсичність. Проте передозування протягом більше ніж 2 днів може спричиняти синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ), див. розділ «Особливості застосування». Можливі тромбоемболічні ускладнення. Тяжка форма синдрому гіперстимуляції яєчників зустрічається з частотою 0,2–0,4 % у всіх стимульованих Фостимоном циклах.

Лікування: внутрішньовенне введення невеликої кількості альбуміну, гіпертонічного розчину натрію хлориду, діуретиків; постійний контроль вмісту електролітів у крові та рівня гематокриту. Лікування необхідно проводити у палатах інтенсивної терапії гінекологічних стаціонарів.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: інфекції сечовидільних шляхів, назофарингіт.

Активний інгредієнт цього препарату отримують із сечі людини, тому не можна виключити ризику передачі патогенів відомої або невідомої природи.

З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі, запор, діарея, метеоризм.

З боку центральної нервової системи: іноді – головний біль, запаморочення, летаргія.

З боку психіки: лабільність настрою.

З боку судинної системи: припливи.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – помірне збільшення яєчників, утворення кіст яєчників, ущільнення молочних залоз, гіпертрофія та біль у молочних залозах, припливи; можливий синдром гіперстимуляції яєчників (проявляється головним чином у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників), що проявляється такими симптомами: форма середньої тяжкості – біль у нижній ділянці живота, нудота, діарея, незначне збільшення

яєчників, розвиток кіст яєчників; у рідких тяжких випадках – виникнення великих кіст, асциту, гідротораксу, а також тяжкі тромбоемболічні ускладнення; збільшення маси тіла; підвищення ризику позаматкової і багатоплідної вагітності; викидень, вагінальна кровотеча, вагінальні виділення, перекручування яєчника.

Частота виникнення багатоплідної вагітності (переважно двійнятами) на тлі терапії гонадотропінами становить близько 20 %.

У разі використання допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток ризик багатоплідної вагітності залежить від кількості перенесених ембріонів.

Аборти: частота викиднів під час вагітності, яка настала після лікування Фостимоном, вища, ніж у середньому в популяції, але порівнянна з частотою викиднів у жінок із порушеннями фертильності.

Може виникнути позаматкова вагітність, особливо у жінок із захворюваннями маткових труб в анамнезі.

З боку ендокринної системи: рідко – гіпертиреоїдизм.

З боку дихальної системи: рідко – диспное, носова кровотеча.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: артралгія, м'язові спазми.

З боку шкіри та підшкірних тканин: сухість шкіри, випадання волосся.

З боку імунної системи: гарячка, озноб, кропив'янка, можливі алергічні місцеві та загальні реакції з боку шкіри та реакції гіперчутливості уповільненого типу при застосуванні препаратів гонадотропінів.

Загальні порушення та реакції у місці введення: дуже рідко – реакції у місці ін'єкції препарату, включаючи біль, почервоніння, набряк, висип, свербіж, подразнення, гематому.

Інші: рідко – артеріальна тромбоемболія, периферична або мозкова венозна оклюзія (наприклад легенева емболія, апоплексія, емболія периферичних артерій), міалгія, артралгія, загальна слабкість, в'ялість, цистит, ризик інфекційної передачі.

Лабораторні показники: пролонгація тривалості кровотечі.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Несумісність.

Оскільки дослідження несумісності не проводились, препарат не слід змішувати з іншими препаратами.

Упаковка.

1 флакон з порошком та 1 ампула з 1 мл розчинника (натрію хлориду 9 мг, вода для ін’єкцій) в пачці; по 10 пачок у картонній коробці з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ІБСА Інститут Біохімік СА, Швейцарія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віа Піан Скаіроло 49, 6912 Паццало, Швейцарія